

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inflanor 20 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 20 mg ibuprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 210 mg sorbitolu (E 420) a 2,5 mg natrium-benzoátu (E 211).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Růžová až téměř bílá suspenze s malinovou příchutí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Inflanor je určen ke krátkodobé symptomatické léčbě:

- mírné až středně silné bolesti (bolest hlavy, zubů, bolest v krku, bolest při distorzi nebo kontuzi),
- horečky (včetně postvaccinační horečky) a horečnatých stavů při chřipce a akutním zánětu horních cest dýchacích.

Vzhledem k lékové formě je přípravek Inflanor 20 mg/ml určen především pro děti s tělesnou hmotností od 5 kg (od 3 měsíců).

4.2 Dávkování a způsob podání

Je třeba podávat nejnižší účinnou dávku po nejkratší dobu nutnou ke zmírnění symptomů onemocnění (viz bod 4.4).

Dávkování

Horečnaté a bolestivé stavy:

Dávkování je závislé na tělesné hmotnosti a věku dítěte. U kojenců a dětí od 3 měsíců do 12 let je obvyklá denní dávka 20-30 mg/kg, která se podává rozděleně do 3-4 dílčích dávek, s intervalem dávkování 6-8 hodin.

K dávkování přípravku Inflanor se používá přiložená stříkačka pro perorální podání následovně:

| Tělesná hmotnost (přibližný věk) | Jednotlivá dávka | Četnost podání za 24 hodin | Maximální denní dávka |
|---|--|-----------------------------------|---|
| 5-6 kg (3-6 měsíců) | 2,5 ml (odpovídá 50 mg ibuprofenu) | 3krát | 7,5 ml (odpovídá 150 mg ibuprofenu) |
| 7-9 kg (7-12 měsíců) | 2,5 ml (odpovídá 50 mg ibuprofenu) | 3krát až 4krát | 10 ml (odpovídá 200 mg ibuprofenu) |
| 10-15 kg (1-3 roky) | 5 ml (odpovídá 100 mg ibuprofenu) | 3krát | 15 ml (odpovídá 300 mg ibuprofenu) |
| 16-19 kg (4-6 let) | 7,5 ml (odpovídá 150 mg ibuprofenu) | 3krát | 22,5 ml (odpovídá 450 mg ibuprofenu) |
| 20-29 kg (7-9 let) | 10 ml (odpovídá 200 mg ibuprofenu) | 3krát | 30 ml (odpovídá 600 mg ibuprofenu) |
| 30-39 kg (10-12 let) | 10 ml (odpovídá 200 mg ibuprofenu) | 3krát až 4krát | 40 ml (odpovídá 800 mg ibuprofenu) |

Přípravek není určen pro pediatrickou populaci s tělesnou hmotností nižší než 5 kg.

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

Pokud je u dětí od 6 měsíců a u dospívajících nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší symptomy onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

Postvaccinační horečka (děti ve věku 3-6 měsíců):

Přípravek se podává v dávce 2,5 ml suspenze přípravku Inflanor 20 mg/ml (tj. 50 mg ibuprofenu). V případě potřeby je možno tuto dávku zopakovat po 6 hodinách. Nemá se podávat více než 2 × 50 mg ibuprofenu denně.

Pro děti starší 6 měsíců je dávkování totožné, jako pro horečnaté a bolestivé stavy (viz tabulka výše s doporučeným dávkováním).

Dospělí a dospívající s tělesnou hmotností nad 40 kg (od 12 let)

Dospělým osobám a dospívajícím s tělesnou hmotností nad 40 kg (od 12 let) jsou určeny tablety. Pacienti mající potíže s polykáním mohou užívat ibuprofen ve formě suspenze. Při použití přípravku u dospělých a dospívajících (od 12 let) s tělesnou hmotností nad 40 kg je jednotlivá dávka 10 ml – 20 ml suspenze (odpovídá 200 mg – 400 mg ibuprofenu), dle potřeby opakovaná 3-4krát za den. Denní dávka nesmí přesáhnout 60 ml suspenze (1 200 mg ibuprofenu).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřeba úprava dávkování, ale přípravek se má podávat s opatrností (viz bod 4.4). Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba úprava dávkování, ale přípravek se má podávat s opatrností (viz bod 4.4). Přípravek je kontraindikován u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek se užívá nezávisle na jídle. Jestliže se během léčby objeví zažívací obtíže, je vhodné užívat přípravek během jídla.

Návod k použití

Před použitím je třeba lahvičku silně protřepat.

Pro přesné dávkování je s přípravkem dodávána stříkačka pro perorální podání.

Pacient má být poučen, aby držel lahvičku svisle a neotáčel ji dnem vzhůru, aby nabral suspenzi. Po použití je potřeba opět lahvičku pečlivě uzavřít a dávkovací stříkačku omýt teplou vodou a nechat vyschnout.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1;
- Anamnéza hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus, astma, rinitida, angioedém nebo urtikarie) v souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních antiflogistik (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID);
- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID;
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- Cerebrovaskulární nebo jiné aktivní krvácení;
- Závažná porucha funkce jater nebo ledvin;
- Závažné srdeční selhání (třída IV dle NYHA);
- Neobjasněné poruchy krvevorbny;
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6);
- Závažná dehydratace (způsobená zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků onemocnění (viz gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů

- se systémovým onemocněním lupus erythematodes a se smíšeným onemocněním pojivové tkáně, z důvodu zvýšeného rizika aseptické meningitidy (viz bod 4.8);
- s vrozenou poruchou metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrie);
- s poruchami gastrointestinálního traktu a chronickými zánětlivými onemocněními střev (ulcerózní kolitida nebo Crohnova choroba) (viz bod 4.8);
- s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s terapií NSAID byla zaznamenána retence tekutin a vznik otoků (viz body 4.3 a 4.8);
- s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin, protože se funkce ledvin může zhoršit (viz body 4.2, 4.8 a 5.2);
- s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.8 a 5.2);
- bezprostředně po závažném chirurgickém zákroku;
- se sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, protože u těchto pacientů existuje zvýšené riziko alergických reakcí s projevy jako astmatické záchvaty (tzv. analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka;
- s anamnézou alergické reakce na jiné látky, protože u těchto pacientů existuje zvýšené riziko

výskytu hypersenzitivních reakcí taktéž při užívání tohoto přípravku.

Respirační účinky

U pacientů s bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s anamnézou těchto onemocnění může dojít k bronchospasmu.

Jiné NSAID

Je nutné se vyvarovat současnému užívání přípravku s NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Přípravek Inflanor může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se přípravek Inflanor podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Gastrointestinální bezpečnost

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních účinků.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů, u kterých je třeba současná léčba nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léků zvyšujících gastrointestinální riziko (viz dále bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Zvláštní pozornost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulační léčba jako warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

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

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při podávání NSAID pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR)

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

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, ibuprofen musí být okamžitě vysazen a musí se zvážit alternativní léčba (podle potřeby).

Výjimečně mohou způsobit závažné infekční komplikace kůže a měkkých tkání plané neštovice. V případě planých neštovic se doporučuje vyhnout se užívání ibuprofenu.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. ≤ 1200 mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

Případy Kounisova syndromu byly hlášeny u pacientů léčených přípravkem Inflanor. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární příznaky sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Další upozornění

Velmi vzácně byly pozorovány závažné akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok). Přípravek Inflanor musí být vysazen při prvních známkách hypersenzitivity. Odborný personál musí začít v souladu s příznaky s nezbytnými lékařskými opatřeními.

Ibuprofen může přechodně inhibovat agregaci trombocytů. Proto je třeba pacienty s poruchami koagulace pečlivě sledovat.

Při dlouhodobém podávání přípravku Inflanor se vyžadují pravidelné kontroly hodnot jaterních testů, funkce ledvin, stejně tak i krevního obrazu.

Dlouhodobé užívání jakéhokoli analgetika proti bolesti hlavy může tyto bolesti ještě zhoršit. Pokud tato situace nastala nebo máte podezření, že nastala, je třeba, aby ji pacient konzultoval se svým lékařem a léčba musí být přerušena. U pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy, je podezření na diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků.

Při současném užívání alkoholu a NSAID se mohou nežádoucí účinky související s léčivou látkou, zejména účinky postihující gastrointestinální trakt nebo centrální nervový systém, zesílit.

Při užívání NSAID byla popsána též exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. nekrotizující fasciitida). To může souviset s mechanismem účinku NSAID.

Renální účinky

Obecně může mít chronické užívání analgetik, především kombinace několika analgetik, za následek trvalé poškození ledvin s rizikem renálního selhání (analgetická nefropatie). U dehydratovaných dětí existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Starší pacienti

U starších pacientů je riziko výskytu nežádoucích účinků na NSAID zvýšeno, zvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální. U starších pacientů je zvýšené riziko následků nežádoucích účinků.

Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 210 mg sorbitolu (E 420) v jednom ml perorální suspenze.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

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

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

Sorbitol může způsobit zažívací obtíže a mít mírný projímavý účinek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg natrium-benzoátu (E 211) v jednom ml suspenze. Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi po jeho uvolnění z albuminu může zesílit novorozenecký ikterus, který se může vyvinout do kernikteru (ložiska nekonjugovaného bilirubinu v mozkové tkáni). Toto varování je uvedeno pouze pro úplnost, jelikož tento léčivý přípravek není určen k použití u novorozenců.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml perorální suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ibuprofen se nemá používat v kombinaci s:

- *jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2:* souběžnému podávání dvou nebo více přípravků typu NSAID je třeba se vyvarovat, protože to může vést ke zvýšenému riziku výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.4);
- *kyselinou acetylsalicylovou (ASA):* současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Ibuprofen (stejně jako další NSAID) se musí užívat se zvýšenou opatrností v kombinaci s následujícími léčivými přípravky:

- *antihypertenziva (ACE inhibitory, beta-blokátory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika:* NSAID mohou snížit účinek těchto léků; u některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin) může mít současné podávání ACE inhibitorů, beta-blokátorů nebo antagonistů angiotenzinu II a látek, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další snížení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní; proto se má kombinace podávat s opatrností, především u starších pacientů; pacienti mají být adekvátně hydratováni a je potřeba zvážit sledování funkce ledvin po zahájení současné léčby a dále v pravidelných intervalech; diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID;
- *kardioglykosidy, např. digoxin:* NSAID mohou způsobit exacerbaci srdečního selhání, mohou snižovat hodnotu glomerulární filtrace (GFR) a zvyšovat hladinu glykosidů v plazmě; současné užívání přípravku Inflanor s přípravky obsahujícími digoxin může zvyšovat sérovou hladinu digoxinu; při správném užívání (maximálně okolo 3 dní) není kontrola sérového digoxinu zpravidla nutná;
- *lithium:* existují důkazy o možném zvýšení hladin lithia v plazmě; při správném užívání (maximálně okolo 3 dní) není kontrola sérové hladiny lithia zpravidla nutná;
- *draslík šetřící diuretika:* současné podávání přípravku Inflanor a draslík šetřících diuretik může vést k hyperkalemii (doporučuje se kontrola hladiny draslíku v séru);
- *fenytoin:* současné užívání přípravku Inflanor s léčivými přípravky obsahujícími fenytoin může zvýšit sérové hladiny fenytoinu; kontrola sérových hladin fenytoinu se při správném používání obvykle nevyžaduje (maximálně po dobu 3 dní);
- *methotrexát:* existuje důkaz o potenciálním zvýšení plazmatických hladin methotrexátu; použití přípravku Inflanor v průběhu 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšení koncentrace methotrexátu a k zesílení jeho toxického účinku;
- *takrolimus:* možné zvýšené riziko nefrotoxicity je při kombinaci NSAID a takrolimu;
- *cyklosporin:* zvýšené riziko nefrotoxicity;

- *kortikosteroidy*: zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4);
- *antikoagulancia*: NSAID mohou zesílit účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4);
- *antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*: zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4);
- *deriváty sulfonylurey*: klinické testy prokázaly interakce mezi NSAID a antidiabetiky (deriváty sulfonylurey); ačkoli doposud nebyly popsány interakce mezi ibuprofenem a deriváty sulfonylurey, při souběžném užívání se doporučují preventivní kontroly hladiny glukózy v krvi;
- *zidovudin*: existuje zvýšené riziko hemartros a hematomu u HIV+ hemofiliků, kteří užívají současně zidovudin a ibuprofen;
- *probenecid a sulfinpyrazon*: probenecid nebo sulfinpyrazon mohou prodlužovat vylučování ibuprofenu;
- *baklofen*: po zahájení léčby ibuprofenem se může vyvinout toxicita baklofenu;
- *ritonavir*: ritonavir může zvyšovat plazmatické koncentrace NSAID;
- *aminoglykosidy*: NSAID mohou snížit vylučování aminoglykosidů;
- *chinolonová antibiotika*: údaje získané u zvířat naznačují, že NSAID mohou v souvislosti s chinolonovými antibiotiky zvyšovat riziko křečí; u pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí;
- *CYP2C9 inhibitory*: souběžné užívání ibuprofenu a inhibitorů CYP2C9 může zvýšit působení ibuprofenu (substrát CYP2C9); ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S (+) ibuprofenu přibližně o 80 - 100 %; snížení dávky ibuprofenu by se mělo zvážit při současném podávání silných inhibitorů CYP2C9, především pokud se podává vysoká dávka ibuprofenu buď s vorikonazolem, nebo flukonazolem;
- *kaptopril*: experimentální studie naznačují, že ibuprofen inhibuje účinek kaptoprilu na vylučování sodíku;
- *kolestyramin*: při současném podávání ibuprofenu a kolestyraminu se absorpce ibuprofenu zpožďuje a snižuje (25 %); tyto přípravky se mají podávat s několikahodinovým odstupem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivňovat těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a srdečních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat se prokázalo, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryonální/fetální letalitě. Navíc u zvířat, která dostávala v průběhu organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu.

Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

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

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách,
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je ibuprofen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Ibuprofen přestupuje do mateřského mléka, ale při terapeutických dávkách během krátkodobé léčby se riziko vlivu na kojence zdá nepravděpodobné. Doposud nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence. Obecně proto není nutné přerušit kojení během krátkodobého užívání doporučených dávek ibuprofenu pro zmírnění bolesti a horečky.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při krátkodobém užívání doporučených dávek nemá přípravek Inflanor žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled následujících nežádoucích účinků zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které jsou známy z léčby ibuprofenem, včetně nežádoucích účinků při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami u revmatických pacientů. Uvedené četnosti, které zahrnují i velmi vzácná hlášení, se týkají krátkodobého užívání denních dávek maximálně do 1200 mg ibuprofenu u perorálních lékových forem a maximálně 1800 mg u čípků.

U následujících nežádoucích účinků je nutno vzít v potaz, že jsou převážně závislé na dávce a že mezi jednotlivci existují rozdíly.

Nežádoucí účinky, které mohou souviset s ibuprofenem, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence.

| | |
|--|--|
| velmi časté: $\geq 1/10$ | časté: $\geq 1/100$ až $< 1/10$ |
| méně časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ | vzácné: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ |
| velmi vzácné: $< 1/10\ 000$ | není známo: z dostupných údajů nelze určit |

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uváděny v klesajícím pořadí závažnosti.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Nežádoucí účinky jsou převážně závislé na dávce, což platí zejména pro riziko gastrointestinálního krvácení, jež závisí na dávce a trvání léčby. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4). Po podání ibuprofenu byla hlášena nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Pokud se objeví symptomy infekce nebo se tyto symptomy při užívání přípravku Inflanor zhorší, doporučuje se, aby pacient neprodleně vyhledal lékařskou pomoc. Je potřeba vyšetřit, zda se jedná o indikaci pro antimikrobiální/antibiotickou léčbu.

Při dlouhodobém užívání je potřeba pravidelně kontrolovat krevní obraz.

Pacienta je třeba poučit, aby okamžitě informoval lékaře a přestal užívat přípravek Inflanor, jestliže se objeví kterýkoli z příznaků hypersenzitivní reakce, k čemuž může dojít i při prvním použití, a v takových případech je nevyhnutelná okamžitá lékařská pomoc.

Pacienta je třeba poučit, aby léčivý přípravek přestal užívat a okamžitě vyhledal lékařskou pomoc, jestliže se u něj objeví silná bolest v epigastriu nebo meléna či hematemeza.

| Třídy orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinky |
|--|--------------|---|
| Infekce a infestace | velmi vzácné | exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy) |
| Poruchy krve a lymfatického systému | velmi vzácné | poruchy krvetvorby (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza); prvními symptomy jsou horečka, bolest v krku, povrchové vřidky v ústech, příznaky připomínající chřipku, těžké vyčerpání, krvácení z nosu a do kůže a tvorba modřin |
| Poruchy imunitního systému | méně časté | hypersenzitivní reakce sestávající z: ¹ urtikárie a pruritus |
| | velmi vzácné | závažné hypersenzitivní reakce; mohou se projevovat jako otok obličeje, jazyka a laryngu, dyspnoe, tachykardie, hypotenze (anafylaxe, angioedém nebo závažný šok); exacerbace astmatu |
| | není známo | reaktivita dýchacího traktu zahrnující astma, bronchospasmus nebo dušnost |
| Psychiatrické poruchy | velmi vzácné | psychotické reakce, deprese |
| Poruchy nervového systému | méně časté | poruchy centrálního nervového systému, jako jsou bolest hlavy, závrať, nespavost, agitovanost, podrážděnost nebo únava |
| | velmi vzácné | aseptická meningitida ² |
| Poruchy oka | méně časté | poruchy vidění |
| Poruchy ucha a labyrintu | vzácné | tinitus |
| Srdeční poruchy | velmi vzácné | srdeční selhání, palpitace a edém, infarkt myokardu |
| | není známo | Kounisův syndrom |
| Cévní poruchy | velmi vzácné | hypertenze, vaskulitida |

| | | |
|---------------------------------------|--------------|--|
| Gastrointestinální poruchy | časté | gastrointestinální obtíže, jako je bolest břicha, nauzea a dyspepsie; průjem, flatulence, zácpa, pálení žáhy, zvracení a mírné krvácení do gastrointestinálního traktu, které může způsobovat anemii |
| | méně časté | gastrointestinální vředy, perforace nebo krvácení; ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4), gastritida |
| | velmi vzácné | ezofagitida a tvorba membránovitých striktur ve střevech, pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | velmi vzácné | dysfunkce jater, poškození jater zejména při dlouhodobé léčbě, selhání jater, akutní hepatitida |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | méně časté | kožní vyrážka |
| | velmi vzácné | závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) (včetně erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy, bulózní reakce, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy), alopecie |
| | není známo | poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom); akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP); fotosenzitivní reakce |
| Poruchy ledvin a močových cest | vzácné | poškození tkáně ledvin (papilární nekróza) a zvýšení koncentrací močoviny v krvi; zvýšená koncentrace kyseliny močové v krvi |
| | velmi vzácné | edémy, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo nedostatečností ledvin, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, která může být doprovázena akutní nedostatečností ledvin |
| Vyšetření | vzácné | snížené hladiny hemoglobinu |

Popis vybraných nežádoucích účinků:

¹ V souvislosti s léčbou ibuprofenem byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce mohou sestávat z:

- a) nespecifických alergických reakcí a anafylaxe;
- b) reaktivity dýchacího traktu, včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu nebo dušnosti;
- c) určitých kožních poruch, včetně vyrážek různých typů, svědění, kopřivky, purpury, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatóz (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova- Johnsonova syndromu a erythema multiforme).

² Mechanismus patogeneze léky vyvolané aseptické meningitidy není úplně znám. Avšak dostupná data ohledně aseptické meningitidy související s NSAIDs poukazují na imunitní reakci (z důvodu časového vztahu s užíváním léčiva a vymizením příznaků po jeho vysazení). Jednotlivé případy příznaků aseptické meningitidy (jako je ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo zastřené vědomí) byly pozorovány v průběhu léčby ibuprofenem u pacientů se stávajícími autoimunitními poruchami (jako např. systémový lupus erythematodes nebo smíšená choroba pojivové tkáně).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dávka přesahující 400 mg/kg ibuprofenu může způsobit symptomy toxicity, není vyloučeno riziko toxicity ani při dávkách nad 100 mg/kg ibuprofenu.

Príznaky předávkování

Symptomy předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolest břicha nebo vzácněji průjem. Nystagmus, rozmazané vidění, tinitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení jsou rovněž možné. Předávkování většího rozsahu se projeví v centrálním nervovém systému jako vertigo, ospalost, příležitostně excitace a dezorientace, ztráta vědomí nebo kóma. Výjimečně u pacientů může dojít ke konvulzím. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Může se objevit hypotermie a hyperkalemie a může dojít k prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně kvůli interferenci s účinkem cirkulujících faktorů srážení krve. Může se vyskytnout též akutní selhání ledvin, poškození jater, hypotenze, respirační deprese a cyanóza. U astmatiků může dojít k exacerbaci astmatu.

Dlouhodobé užívání vyšších než doporučených dávek nebo předávkování mohou vést k renální tubulární acidóze a hypokalemii.

Léčba předávkování

Neexistuje žádné specifické antidotum.

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest a monitorování srdeční činnosti a životních funkcí, dokud stav pacienta nebude stabilizován. Pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství, má být zváženo perorální podání aktivního uhlí nebo výplach žaludku. Jestliže už došlo ke vstřebání ibuprofenu, je možné zvážit podání alkalických látek na zvýšení exkrece kyselého ibuprofenu močí. V případě častých nebo delších křečí je nutné podat diazepam nebo lorazepam intravenózně. V případě astmatu má být podána bronchodilatancia. Místní toxikologické centrum má být kontaktováno se žádostí o lékařská doporučení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové
ATC kód: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidní antiflogistikum (NSAID), jehož účinnost byla prokázána v běžných experimentálních modelech zánětu u zvířat a spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů. U lidí snižuje ibuprofen bolest při zánětech, otok a horečku. Mimo to ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů.

Klinická účinnost ibuprofenu byla prokázána pro symptomatickou léčbu mírné až středně silné bolesti, jako je bolest zubů, bolest hlavy, a pro symptomatickou léčbu horečky.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užita jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Ibuprofen je rychle absorbován z gastrointestinálního traktu s biologickou dostupností 80-90 %. Maximálních koncentrací v séru dosahuje za 1-2 hodiny po podání. Pokud je podáván s jídlem, maximální koncentrace v séru jsou nižší a je jich dosaženo pomaleji, než když se užívá nalačno. Potrava výrazně neovlivňuje celkovou biologickou dostupnost.

Distribuce

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

Biotransformace

Ibuprofen je rychle metabolizován v játrech prostřednictvím cytochromu P450, zejména jeho formy CYP2C9, na dva primární neaktivní metabolity, 2-hydroxyibuprofen a 3-karboxyibuprofen. Po perorálním podání léku se o něco méně než 90 % perorální dávky ibuprofenu vyloučí do moči jako oxidativní metabolity a jejich glukuronidové konjugáty. Velmi malá část ibuprofenu se do moči vylučuje v nezměněném stavu.

Eliminace

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

Pokud nemají starší pacienti žádnou poruchu funkce ledvin, existují pouze malé, klinicky nevýznamné rozdíly ve farmakokinetickém profilu a vylučování močí mezi mladými a staršími pacienty.

Děti

Systémová expozice ibuprofenu po podání terapeutické dávky upravené podle tělesné hmotnosti (5 mg/kg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti) se u dětí ve věku od 1 roku jeví podobná jako u dospělých. Zdá se, že děti od 3 měsíců do 2,5 let mají vyšší distribuční objem (l/kg) a clearance (l/kg/h) ibuprofenu než děti ve věku > 2,5 až 12 let.

Porucha funkce ledvin

Protože jsou ibuprofen a jeho metabolity eliminovány především ledvinami, může se u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin projevat změněná farmakokinetika léku. U pacientů s poruchou funkce ledvin byla hlášena snížená vazba na bílkoviny, zvýšené plazmatické hladiny celkového ibuprofenu a nevázaného (S)-ibuprofenu, vyšší hodnoty AUC pro (S)-ibuprofen a zvýšené enantiomerické poměry AUC (S/R) v porovnání se zdravými dobrovolníky. U pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění na dialýze byla střední volná frakce ibuprofenu přibližně 3 % v porovnání s přibližně 1 % u zdravých dobrovolníků. Závažná porucha funkce ledvin může mít za

následek kumulaci metabolitů ibuprofenu. Význam tohoto účinku není znám. Metabolity lze odstranit hemodialýzou (viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

Poškození jater alkoholem s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater nemělo za následek významně změněné farmakokinetické parametry. Onemocnění jater může změnit dispoziční kinetiku ibuprofenu. U pacientů s cirhózou se středně závažnou poruchou funkce jater (Child Pughovo skóre 6-10) bylo pozorováno průměrně dvojnásobné prodloužení poločasu a enantiomerický poměr AUC (S/R) byl významně nižší v porovnání se zdravými dobrovolníky, což svědčí o poruše metabolické inverze (R)-ibuprofenu na aktivní (S)-enantiomer (viz také body 4.2, 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu se v pokusech na zvířatech projevovala především lézemi a ulceracemi v gastrointestinálním traktu. Ibuprofen nevykazoval žádný klinicky významný důkaz o mutagenním potenciálu v *in vitro* a *in vivo* studiích. Ve studiích na laboratorních potkanech a myších se nezjistil žádný důkaz o karcinogenních účincích ibuprofenu.

Ibuprofen inhiboval ovulaci u králíků a vyvolal poruchy implantace u různých živočišných druhů (králík, laboratorní potkan, myš). V experimentálních studiích u laboratorních potkanů a králíků bylo prokázáno, že ibuprofen prochází přes placentu. Po podání dávek toxických pro matku byl pozorován zvýšený výskyt malformací (defektů ventrikulárního septa) u potomků laboratorních potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý nekrystalizující sorbitol 70% (E 420)

Mikrokrystalická celulóza a sodná sůl karmelózy Sodná sůl karmelózy

Monohydrát kyseliny citronové

Natrium-benzoát (E 211)

Malinové aroma [obsahuje přírodní a přírodně identické aromatické látky, triacetin (E 1518),

propylenglykol (E 1520)]

Sodná sůl sacharinu

Polysorbát 60

Růžový anthokyaninový extrakt (obsahuje E 163, maltodextrin, kyselinu citronovou)

Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky: 1 rok.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml perorální suspenze je baleno v lahvičce z hnědého skla (III. třídy) s bílým polypropylenovým nebo polyethylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem a kalibrovanou 6 ml LDPE stříkačkou pro perorální podání dělenou po 0,5 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/129/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 9. 2024