

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ibuprofen Alkaloid-INT 40 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 40 mg ibuprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem:

natrium-benzoát (E 211) 2 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze.

Téměř bílá až krémově bílá suspenze s příchutí vinných hroznů.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek je určen pro děti od 7 kg tělesné hmotnosti (6 měsíců) do 40 kg tělesné hmotnosti (12 let).

Ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti.

Ke krátkodobé symptomatické léčbě horečky.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dávkování

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

K léčbě bolesti a horečky: Denní dávka je 20 - 30 mg ibuprofenu/kg tělesné hmotnosti v rozdělených dávkách.

Hmotnost (věk) dítěte	Jedna dávka	Frekvence za 24 hodin
7-9 kg (6-11 měsíců)	50 mg/1,25 ml	3 až 4-krát
10-15 kg (1-3 roky)	100 mg/2,5 ml	3-krát
16-19 kg (4-5 let)	150 mg/3,75 ml	3-krát
20-29 kg (6-9 let)	200 mg/5 ml	3-krát
30-40 kg (10-12 let)	300 mg/7,5 ml	3-krát

Jednotlivé dávky se mají podávat přibližně každých 6-8 hodin.
Nedoporučuje se použití u dětí mladších než 6 měsíců nebo o hmotnosti menší než 7 kg.
U pacientů s citlivým žaludkem se doporučuje, aby přípravek Ibuprofen Alkaloid-INT užívali s jídlem.

Pouze ke krátkodobému použití.
Pokud je nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší symptomy onemocnění, je třeba vyhledat lékaře.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin (viz bod 5.2)

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou renálních funkcí není třeba snižovat dávku, je však třeba opatrnost (viz bod 4.4). Použití tohoto přípravku je kontraindikováno u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater (viz bod 5.2)

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou jaterních funkcí není třeba snižovat dávku, je však třeba opatrnost (viz bod 4.4). Použití tohoto přípravku je kontraindikováno u pacientů s těžkou hepatální insuficiencí (viz bod 4.3).

Způsob podání

K perorálnímu podání.
Před použitím je třeba láhev dobře protřepat.

4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- pacienti, kteří měli v minulosti reakce z přecitlivělosti (např. bronchospasmus, astma, rýmu, angioedém nebo kopřivku) po užití kyseliny acetylsalicylové (ASA), ibuprofenu nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID).
- pacienti s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace související s předchozí léčbou NSAID.
- pacienti s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/krvácením (dvě nebo více oddělených epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- pacienti s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením.
- pacienti s těžkým selháním jater nebo těžkým selháním ledvin.
- pacienti s těžkým srdečním selháváním (NYHA IV).
- pacienti s neobjasněnou poruchou krve tvorby.
- během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6).
- pacienti s těžkou dehydratací (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu 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.

Starší pacienti

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků po NSAID, zvláště gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální. Starší pacienti mají vyšší riziko následků nežádoucích účinků.

Opatrnost je nutná u pacientů s:

- systémovým lupus erythematoses (SLE) a také u pacientů se smíšeným onemocněním pojivové tkáně vzhledem ke zvýšenému riziku aseptické meningitidy (viz bod 4.8).
- kongenitální poruchou metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfýrie).
- gastrointestinálním onemocněním zahrnujícím chronické zánětlivé střevní onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) (viz bod 4.8).
- anamnézou hypertenze anebo srdečního selhání, protože ve spojení s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a otok (viz bod 4.3 a bod 4.8).
- poruchou funkce ledvin, protože se funkce ledvin může dále zhoršovat (viz body 4.3 a 4.8).
- poruchou funkce jater (viz body 4.3 a 4.8).
- bezprostředně po velké operaci.
- sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, protože je u nich zvýšené riziko vzniku alergických reakcí. Takové reakce se mohou projevit jako astmatické ataky (tzv. astma indukované analgetiky), Quinckeho edém nebo kopřivka.
- alergickou reakcí na jiné látky v anamnéze, protože u nich existuje zvýšené riziko hypersenzitivitních reakcí při použití tohoto léčivého přípravku.

Dýchací cesty

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

Jiné nesteroidní protizánětlivé léky:

Je třeba se vyhnout souběžnému použití s NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Gastrointestinální bezpečnost

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo 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 příhod.

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, vředů nebo perforace stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších osob. Tito pacienti mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U těchto pacientů a také u pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové (ASA) nebo užívají jiné léky, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5) je vhodné zvážit současné podávání protektivních léčivých přípravků (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.

Je třeba opatrnosti u pacientů, kteří dostávají souběžnou léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulanty, jako je warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako je kyselina acetylsalicylová (ASA) (viz bod 4.5).

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

NSAID musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (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) a akutní generalizovanou exantémózní 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 symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby). Výjimečně se mohou jako komplikace varicelly vyskytnout závažné infekce kůže a měkkých tkání (viz bod 4.8). Dosud nebylo možné vyloučit, že NSAID přispívají ke zhoršení těchto infekcí. Proto se doporučuje vyhnout se použití ibuprofenu v případě varicelly.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

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

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).

U pacientů léčených ibuprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Další upozornění

Velmi vzácně byly pozorovány těžké akutní reakce z přecitlivělosti (například anafylaktický šok). Při prvních známkách reakce z přecitlivělosti po užití nebo podání ibuprofenu musí být léčba ukončena. Je nutné, aby odborný personál zahájil nutná medicínská opatření odpovídající symptomům.

Ibuprofen může dočasně inhibovat agregaci trombocytů. Pacienti s poruchou koagulace by proto měli být důkladně monitorováni.

Při delším podávání ibuprofenu je nutné provádět pravidelné kontroly jaterních testů, funkce ledvin a také krevního obrazu.

Dlouhodobé užívání jakéhokoliv typu analgetik proti bolesti hlavy může tuto bolest zhoršit. Pokud k této situaci došlo nebo pokud na ni existuje podezření, pacient musí konzultovat s lékařem a léčba musí být ukončena. Podezření na diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků (Medication overuse headache (MOH)) má být vzato v úvahu u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo v důsledku) pravidelnému užívání léků na bolesti hlavy.

Při souběžném požívání alkoholu a užívání NSAID se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčivou látkou, zejména těch, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Ibuprofen Alkaloid-INT 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 Ibuprofen Alkaloid-INT 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.

Renální účinky

Obecně může habituální použití analgetik, zejména kombinace různých analgetických přípravků, vést k permanentnímu poškození ledvin s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie).

U dehydrovaných dětí existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Tento léčivý přípravek obsahuje 2 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba se vyhnout souběžnému použití ibuprofenu s následujícími léčivými přípravky:

Jiné NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2:

Je třeba se vyhnout souběžnému použití dvou nebo více NSAID, protože to může zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová:

Současné podávání ibuprofenu a acetylsalicylové kyseliny 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 trombocytů. 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 občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Ibuprofen se má používat s opatrností v kombinaci s následujícími léčivými přípravky:

Antihypertenziva (ACE inhibitory, betablokátory, antagonisté receptoru angiotenzinu II) a

diuretika: NSAID mohou snížit účinek těchto léčivých přípravků. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se zhoršenou funkcí ledvin) může současné podání ACE inhibitorů, betablokátorů nebo antagonistů angiotenzinu II a léčivých látek inhibujících cyklooxygenázu vyústit v následné zhoršení ledvinných funkcí, včetně možného akutního renálního selhání, které je většinou reverzibilní. Proto by se kombinace měla podávat s opatrností, zejména u starších osob. Pacienty je třeba náležitě hydratovat a je třeba věnovat pozornost monitorování renálních funkcí po zahájení i pravidelně v průběhu souběžné léčby. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.

Srdeční glykosidy (např. digoxin): NSAID mohou zhoršit srdeční selhání, mohou snižovat hodnotu glomerulární filtrace (GFR) a zvyšovat hladinu glykosidů v plazmě. Souběžné použití ibuprofenu s digoxinem může zvyšovat sérové hladiny digoxinu. Kontrola sérového digoxinu není při správném použití (maximálně po dobu 3 dnů) nezbytně nutná.

Lithium: Existují důkazy o potenciálním zvýšení plazmatických hladin lithia. Kontrola sérového lithia není při správném použití (maximálně po dobu 3 dnů) nezbytně nutná.

Kalium šetřící diuretika: Souběžné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalemii (doporučuje se kontrola sérového draslíku).

Fenytoin:

Souběžné použití ibuprofenu s fenytoinem může zvyšovat sérové hladiny fenytoinu. Kontrola sérového fenytoinu není při správném použití (maximálně po dobu 3 dnů) nezbytně nutná.

Methotrexát: Existují důkazy o potenciálním zvýšení plazmatických hladin methotrexátu. Podávání ibuprofenu v průběhu 24 hodin před podáním nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšené koncentraci methotrexátu a zvýšení jeho toxických účinků.

Takrolimus: Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, pokud se NSAID podávají spolu s takrolimem.

Cyklosporin: Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulantia: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulantů, jako je warfarin (viz bod 4.4).

Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Deriváty sulfonylmočoviny: Klinické výzkumy odhalily vzájemné působení NSAID a perorálních antidiabetik (deriváty sulfonylmočoviny). I když nebyly dosud popsány interakce mezi ibuprofenem a deriváty sulfonylmočoviny, doporučuje se kontrola hladin krevní glukózy jako opatření při souběžném užívání.

Zidovudin: Existují důkazy o zvýšeném riziku hemartrosu a hematomu u HIV (+) hemofiliků, kteří dostávají souběžnou léčbu zidovudinem a ibuprofenem.

Probenecid a sulfínpyrazon: Léčivé přípravky, které obsahují probenecid nebo sulfínpyrazon, mohou zpomalit vylučování ibuprofenu.

Baklofen: Po užití ibuprofenu se mohou rozvinout toxické účinky baklofenu.

Ritonavir: Ritonavir může zvyšovat plazmatické koncentrace NSAID.

Aminoglykosidy: NSAID mohou snižovat vylučování aminoglykosidů.

Chinolonová antibiotika: Údaje získané u zvířat ukazují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající NSAID a chinolony mohou mít zvýšené riziko vzniku křečí.

Inhibitory CYP2C9: Souběžné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S(+)-ibuprofenu o asi 80 až 100%. Je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu, pokud se podávají současně potentní inhibitory CYP2C9, zejména pokud se podává vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolem nebo flukonazolem.

Kaptopril: Experimentální studie ukazují, že ibuprofen inhibuje vliv kaptoprilu na exkreci sodíku.

Kolestyramin: Při souběžném podávání ibuprofenu a kolestyraminu může být vstřebávání ibuprofenu opožděno a sníženo (25%). Léčivé přípravky se mají podávat s několikahodinovým intervalem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinu může nepříznivě ovlivňovat graviditu a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu a srdečních malformací a gastroschízy po použití inhibitoru syntézy prostaglandinu v časném těhotenství. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou léčby. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %.

U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinu způsobuje zvýšení preimplantačních a postimplantačních ztrát a embryofetální letality. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Ibuprofen Alkaloid-INT 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 nezbytně nutné.

Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání přípravku Ibuprofen Alkaloid-INT po dobu několika dnů je od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Ibuprofen Alkaloid-INT ukončeno.

Během prvního trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit *plod*:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze),
- renální dysfunkci, která může progredovat do renálního selhání s oligohydramnion (viz výše), *matku a novorozence na konci těhotenství*:
- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může objevit dokonce i při velmi nízkých dávkách,
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu. Z toho důvodu je ibuprofen kontraindikován během třetího trimestru těhotenství.

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přechází pouze v nízkých koncentracích do mateřského mléka. Škodlivé účinky na kojence nebyly dosud pozorovány, obecně proto není nutné přerušit kojení během krátkodobého užívání přípravku a za dodržení doporučené dávky proti bolesti a horečce.

Fertilita

Existují určité důkazy o tom, že léky, které inhibují cyklooxygenázu / syntézu prostaglandinů, mohou způsobit poruchu plodnosti žen působením na ovulaci. Tento účinek je reverzibilní a odezní po ukončení léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje při krátkodobém použití.

4.8 Nežádoucí účinky

Přehled následujících nežádoucích účinků zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly při léčbě ibuprofenem a rovněž ty, které byly zaznamenány při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami u pacientů s revmatismem. Uvedená četnost výskytu, která přesahuje hlášení o velmi vzácném výskytu, se vztahuje ke krátkodobému užívání při maximální denní dávce do 1200 mg ibuprofenu v perorální formě a maximálně do 1800 mg ve formě čípků.

U následujících nežádoucích polékových reakcí je nutné počítat s tím, že jsou zejména závislé na

dávce a je pro ně typická interindividuální variabilita.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinálního charakteru. Nežádoucí účinky jsou převážně závislé na dávce, zejména riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, které závisí na velikosti dávky a délce léčby. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

Ve spojení s léčbou NSAID byly hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

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

Byly hlášeny případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fascitidy), které se vyskytnou souběžně s použitím nesteroidních protizánětlivých léků. To je pravděpodobně spojeno s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků.

Pokud se objeví příznaky infekce nebo se zhorší během použití přípravku Ibuprofen Alkaloid-INT, pacientovi se doporučuje okamžitě navštívit lékaře. Je třeba se přesvědčit o tom, zda existuje indikace pro antimikrobiální/antibiotickou léčbu.

Krevní obraz se má při dlouhodobé léčbě pravidelně kontrolovat.

Pacienta je třeba poučit, aby okamžitě informoval lékaře a neuzíval dále přípravek Ibuprofen Alkaloid-INT, pokud se objeví jeden z příznaků přecitlivělosti. K tomu může dojít i při prvním použití. Je nutná okamžitá pomoc lékaře.

Pacienta je třeba poučit, aby okamžitě přestal přípravek užívat a kontaktoval lékaře v případě silné bolesti v nadbřišku, výskytu melény nebo hematemézy.

Nežádoucí účinky, které souvisejí s ibuprofenem, jsou uvedeny níže a jsou tříděny podle orgánových systémů a četnosti. Frekvence výskytu jsou definovány takto:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$, až <

1/10

Méně časté: $\geq 1/1000$ až < 1/100

Vzácné: $\geq 1/10000$ až < 1/1000

Velmi vzácné: < 1/10,000

Není známo: z dostupných údajů nelze určit

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Frekvence (četnost)	Nežádoucí příhoda
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Exacerbace infekcí souvisejících se zánětem (např. vznik nekrotizující fascitidy), ve výjimečných případech se mohou objevit během infekce varicelou jako komplikace závažné infekce kůže a měkkých tkání

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy krvetvorby (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza). Prvními příznaky jsou: horečka, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, příznaky chřipky, těžké vyčerpání, krvácení z nosu a kůže a modřiny. V takových případech je třeba pacientovi doporučit, aby ukončil léčbu tímto léčivým přípravkem, vyhnul se samoléčbě analgetiky nebo antipyretiky a poradil se s lékařem
Poruchy imunitního systému		Reakce z přecitlivělosti zahrnující ¹ :
	Méně časté	Kopřivka a pruritus
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat: otok tváře, jazyka a hrtanu, dušnost, tachykardii, hypotenzi (anafylaxe, angioedém nebo závažný šok), exacerbace astmatu.
	Není známo	Reaktivita respiračního 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, ospalost, neklid, 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 potíže, jako jsou bolest břicha, nauzea a dyspepsie, průjem, flatulence, zácpa, pálení žáhy, zvracení a okultní krevní ztráty do gastrointestinálního traktu, které mohou ve výjimečných případech způsobovat anemii.
	Méně časté	Gastrointestinální vředy, perforace nebo GI krvácení, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4), gastritida.
	Velmi vzácné	Esofagitida a tvorba střevních membranózních striktur, pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména během dlouhodobé léčby, jaterní selhání, akutní hepatitida.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Různé kožní vyrážky
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom, a toxickou epidermální nekrolýzu). Alopecie

	Není známo	Poléková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Fotosenzitivní reakce
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Vzácně se může vyskytnout poškození tkáně ledvin (papilární nekróza) a zvýšení koncentrace močoviny v krvi, zvýšení koncentrace kyseliny močové v krvi.
	Velmi vzácné	Tvorba otoků, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo renální insuficiencí, nefrotickým syndromem, intersticiální nefritidou, které mohou být doprovázeny akutní nedostatečností ledvin.
Vyšetření:	Vzácné	Snížení hladiny hemoglobinu

Popis vybraných nežádoucích účinků

¹ Po léčbě ibuprofenem byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Mohou zahrnovat nespecifické alergické reakce a anafylaxi, aktivitu respiračního traktu zahrnující astma, zhoršení astmatu, bronchospasmus nebo dyspnoe, nebo různé kožní poruchy zahrnující vyrážky různého typu, pruritus, kopřivku, purpuru, angioedém a vzácněji exfoliativní a bulózní dermatózy (zahrnující toxickou epidermální nekrolýzu, Stevensův – Johnsonův syndrom a erythema multiforme).

² Patogenní mechanismus polékové aseptické meningitidy není zcela objasněn. Nicméně dostupné údaje o NSAID indukované aseptické meningitidě ukazují na reakci imunitního systému (vzhledem k časové souvislosti s užíváním léčivého přípravku a vymizení příznaků po ukončení léčby přípravkem). Jednotlivé případy příznaků aseptické meningitidy (jako jsou ztuhlost krku, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo zastřené vědomí) byly pozorovány během léčby ibuprofenem u pacientů se stávajícími autoimunitními chorobami (jako jsou systémový lupus erythematosus, smíšené onemocnění 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 prostřednictvím

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Dávky ibuprofenu převyšující 400 mg/kg mohou způsobovat příznaky toxicity, zatímco riziko toxických účinků se nedá vyloučit u dávek nad 100 mg/kg.

Symptomy

Příznaky předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolest břicha nebo vzácněji průjem. Existuje možnost vzniku nystagmu, rozmazaného vidění, bolesti hlavy a gastrointestinálního krvácení. Při závažnější otravě je pozorována toxicita v centrálním nervovém systému, která se projevuje jako vertigo, závrať, ospalost, občasná excitace a desorientace, ztráta vědomí nebo jako kóma. Občas se u pacientů objeví křeče. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy. Může se objevit hypotermie a hyperkalemie a prodloužení protrombinového času / INR, pravděpodobně

v důsledku interference s účinky cirkulujících srážecích faktorů. Může dojít k akutnímu renálnímu selhání, poškození jater, hypotenzi, respirační depresi a cyanóze. Dlouhodobé užívání vyšších než doporučených dávek nebo předávkování může vést k renální tubulární acidóze a hypokalemii. U astmatiků je možná exacerbace astmatu.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum.

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodných dýchacích cest a sledování srdečních a vitálních funkcí, dokud nebudou stabilní. Je třeba zvážit perorální podání živočišného uhlí nebo vyprázdnění žaludku, pokud pacient přijde během jedné hodiny po požití potenciálně toxického množství. Pokud již došlo k vstřebání ibuprofenu, je možné podat alkalické substance, které podpoří vylučování kyselého ibuprofenu do moči. Pokud jsou křeče časté nebo dlouho trvající, měly by se léčit intravenózně podaným diazepamem nebo lorazepamem. U astmatu je třeba podat bronchodilatancia. Je třeba kontaktovat místní centrum pro otravy ohledně lékařského doporučení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové.

ATC kód: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID), který prokázal svou účinnost na běžných zvířecích experimentálních modelech zánětu inhibicí syntézy prostaglandinu. U lidí snižuje ibuprofen bolest při zánětech, otok a horečku. Mimo to ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů.

Klinická účinnost ibuprofenu byla prokázána při symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je bolest zubů, bolest hlavy a při symptomatické léčbě horečky.

Analgetická dávka pro děti je 7 až 10 mg/kg na jednu dávku s maximem 30 mg/kg/den. Ibuprofen Alkaloid-INT obsahuje ibuprofen, který v nezaslepené studii prokázal nástup antipyretického účinku po 15 minutách a snížil horečku u dětí až po dobu 8 hodin.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci trombocytů. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užitá 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

U dětí nebyly provedeny žádné speciální studie farmakokinetiky. Literární údaje potvrzují, že absorpce, metabolismus a eliminace ibuprofenu u dětí probíhají stejně jako u dospělých.

Absorpce

Po perorálním podání je ibuprofen částečně absorbován v žaludku a pak je zcela vstřebán v tenkém

střevě.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je asi 99 %.

Biotransformace a eliminace

Po jaterním metabolismu (hydroxylace, karboxylace, konjugace) jsou farmakologicky neaktivní metabolity zcela eliminovány, zejména ledvinami (90 %), a také biliární cestou. Poločas eliminace u zdravých osob a také u pacientů, kteří trpí onemocněním jater nebo ledvin, je 1,8 až 3,5 hodiny.

Renální dysfunkce

Vzhledem k tomu, že ibuprofen a jeho metabolity jsou primárně eliminovány ledvinami, pacienti s různými stupni poruchy funkce ledvin mohou vykazovat změněnou farmakokinetiku léčivé látky. Snížená vazba na proteiny, zvýšené plazmatické hladiny celkového ibuprofenu a nenavázaného (S)-ibuprofenu, vyšší hodnoty AUC pro (S)-ibuprofen a zvýšené enantiomerické poměry AUC (S/R) byly hlášeny u pacientů s poruchou ledvin ve srovnání se zdravými jedinci. U pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin, kteří podstupují dialýzu, byla střední volná frakce ibuprofenu asi 3 % ve srovnání s přibližně 1 % u zdravých dobrovolníků. Závažná porucha funkce ledvin může vést ke kumulaci metabolitů ibuprofenu. Význam tohoto účinku není znám. Metabolity lze odstranit hemodialýzou (viz bod 4.3).

Hepatální dysfunkce:

Alkoholická choroba jater s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nevedla k významným změnám farmakokinetických parametrů. Onemocnění jater může změnit dispoziční kinetiku ibuprofenu. U cirhotických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre 6-10) bylo pozorováno průměrně 2násobné prodloužení poločasu a enantiomerický poměr AUC (S/R) byl významně nižší ve srovnání se zdravými kontrolami, což naznačuje poruchu metabolické inverze (R) ibuprofenu na aktivní (S) enantiomer (viz také bod 4.3).

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.

In vitro a *in vivo* studie neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy mutagenního potenciálu ibuprofenu. Ve studiích u potkanů a myši nebyly zjištěny žádné známky karcinogenních účinků ibuprofenu.

Ibuprofen inhiboval ovulaci u králíků a narušoval implantaci u různých druhů zvířat (králíci, potkani, myši). Experimentální studie u potkanů a králíků ukázaly, že ibuprofen prochází placentou. Po podání dávek toxických pro samici potkana došlo ke zvýšení incidence malformací (defekty septa komor) u potomků potkanů.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Ibuprofen představuje riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol

Xanthanová klovatina

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl karmelózy

Polysorbát 80

Dihydrát dinatrium-edetátu

Sukralóza

Monohydrát kyseliny citrónové

Dihydrát natrium-citrátu Natrium-benzoát (E 211)
Aroma vinných hroznů (obsahuje propylenglykol (E 1520), aromatické látky)
Glycyrrhizové korigens chuti (obsahuje propylenglykol (E 1520), ochucovací látky)
Simetikonová emulze 30 %
Chlorid sodný
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 6 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 ml perorální suspenze je baleno ve 125 ml lahvičce z hnědého skla (III. třídy) s dětským bezpečnostním uzávěrem (PP).

Krabička obsahuje jednu lahvičku a jednu odměrnou stříkačku pro perorální podání. 5 ml stříkačka pro perorální podání je opatřena stupnicí 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml a 5 ml pro odměření dávek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek představuje riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovinsko
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

07/078/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 3. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 10. 2024