

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 400 mg ibuprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje 72,4 mg sorbitolu, tekutého, částečně dehydratovaného (E 420).
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Tobolky z měkké želatiny oválného tvaru (přibližně 16 mm × 10 mm), bezbarvé nebo nažloutlé, naplněné průhledným roztokem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg je indikován u dospělých a dospívajících s tělesnou hmotností od 40 kg (od 12 let) ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je bolest hlavy, zubů, menstruační bolest a k léčbě horečky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pouze pro krátkodobé perorální použití.

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

Dávkování

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

Doporučená jednotlivá dávka je 400 mg (1 tobolka), kterou lze v případě potřeby užívat až 3krát denně.

Interval mezi jednotlivými dávkami má být nejméně 6 hodin.

Během 24 hodin nemá být překročena maximální denní dávka 1 200 mg.

Pediatrická populace

Přípravek BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg není určen k použití u dospívajících s hmotností nižší než 40 kg nebo u dětí mladších 12 let.

Starší osoby

Starší pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je podávání NSAID považováno za nezbytné, má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu.

Během léčby NSAID je třeba pacienta pravidelně sledovat, zda se u něj nevyskytuje gastrointestinální krvácení.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba postupovat opatrně. Dávku je třeba udržovat na co nejnižší úrovni a má být sledována funkce ledvin (viz bod 4.4). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním ledvin (viz bod 4.3).

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba postupovat opatrně. Dávka má být udržována na co nejnižší úrovni (viz bod 4.4). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním jater (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

Měkká tobolka se má polykat v celku, bez kousání, a má se zapít sklenicí vody.

Pacientům s citlivým žaludkem se doporučuje užívat ibuprofen spolu s jídlem.

Trvání léčby

Pokud je u dospívajících ve věku od 12 do 18 let nutné podávat tento léčivý přípravek déle než 3 dny nebo pokud se zhorší příznaky onemocnění, je třeba se vyhledat lékaře.

U dospělých, pokud bolest trvá déle než 4 dny, horečka trvá déle než 3 dny nebo se bolest či horečka zhoršuje nebo se objeví jiné příznaky, je třeba klinický stav vyhodnotit.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza hypersenzitivních reakcí (např. bronchospasmus, astma, rýma, angioedém nebo kopřivka) v reakci na kyselinu acetylsalicylovou nebo jiné nesteroidní protizánětlivé léky.
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemorhagie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID.
- Těžká porucha funkce ledvin.
- Těžká porucha funkce jater.
- Těžké srdeční selhání (třída IV dle NYHA).
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6).
- Nevyjasněné poruchy krvetvorby.
- Cerebrovaskulární nebo jiné aktivní krvácení.
- Stavy spojené se zvýšenou krvácivostí.
- Těžká dehydratace (např. způsobená zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

Gastrointestinální rizika

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních antirevmatik kdykoli během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou.

U těchto pacientů a také u pacientů, kteří vyžadují souběžnou léčbu nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léčivými přípravky, které mohou zvýšit gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5) je třeba zvážit kombinovanou léčbu protektivními látkami (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména starší pacienti, mají hlásit jakékoli neobvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), zejména na počátku léčby.

Opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která může zvýšit riziko ulcerací nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulantia, např. warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, např. kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících ibuprofen objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být okamžitě ukončena (viz bod 4.3).

NSAID musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může zhoršit (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární rizika

Před zahájením léčby je nutná opatrnost (konzultace s lékařem nebo lékárníkem) u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání, protože v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin, hypertenze a edém.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 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 (třída 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 (2 400 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 (2 400 mg/den).

U pacientů léčených přípravkem BRUFEN RAPIDCAPS byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené s konstrikcí koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

Dermatologická rizika

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) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální, byly hlášeny v souvislosti s použitím 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).

Porucha funkce ledvin a (nebo) jater

Ibuprofen má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo ledvin, a to zejména při současném podávání diuretik, protože je třeba vzít v úvahu, že inhibice prostaglandinů může způsobit retenci tekutin a zhoršení funkce ledvin. Pokud je ibuprofen podáván těmto pacientům, má být dávka co nejnížší a má být pravidelně sledována funkce ledvin (viz body 4.3 a 4.8).

V případě dehydratace je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin.
U dehydratovaných dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Obecně platí, že pravidelné užívání analgetik, zejména kombinace různých analgetických látek, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie). Pacienti pokročilejšího věku a pacienti se selháním ledvin, srdečním selháním, poruchou funkce jater, pacienti léčení diuretiky nebo inhibitory ACE jsou vystaveni vysokému riziku této reakce. Ukončení léčby NSAID obvykle vede k návratu do stavu před léčbou.

Stejně jako jiné NSAID může ibuprofen způsobit mírné přechodné zvýšení některých jaterních parametrů, jakož i významné zvýšení aminotransferáz (AST a ALT). Pokud dojde k významnému zvýšení těchto parametrů, léčba má být ukončena (viz body 4.2 a 4.3).

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Ibuprofen 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. Pokud se přípravek BRUFEN RAPIDCAPS 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.

Starší pacienti

U pacientů pokročilejšího věku se častěji vyskytují nežádoucí účinky NSAID, zejména gastrointestinální krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Další upozornění

Stejně jako u jiných NSAID se mohou objevit alergické reakce, jako jsou anafylaktické/anafylaktoidní reakce, a to i bez předchozí expozice léčivému přípravku. Závažné akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok) jsou pozorovány velmi vzácně. Při prvních příznacích hypersenzitivní reakce po užití ibuprofenu musí být léčba ukončena. Odborný personál musí zahájit lékařsky nezbytná opatření v souladu se symptomy.

Respirační poruchy

U pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo u pacientů s těmito onemocněními v anamnéze může dojít k vyvolání bronchospasmu (viz bod 4.3).

SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně

Ve vzácných případech byla u pacientů léčených ibuprofenem pozorována aseptická meningitida. Ačkoli se pravděpodobně vyskytuje častěji u pacientů se systémovým lupus erythematos (SLE) a smíšenými onemocněními pojivové tkáně, byla hlášena i u pacientů, kteří nemají žádné základní chronické onemocnění, a proto je třeba ji vzít v úvahu při podávání tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

U dehydratovaných dětí a dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Jiné NSAID

Ibuprofen nemá být podáván společně s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (viz bod 4.5).

U pacientů podstupujících dlouhodobou léčbu ibuprofenem je třeba preventivně sledovat funkci ledvin, jater, hematologické funkce a krevní obraz.

Během podávání je nutné zvláštní lékařské sledování u pacientů bezprostředně po velkém chirurgickém zákroku.

Při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami analgetik se mohou objevit bolesti hlavy, které se nemají léčit vyššími dávkami tohoto léčivého přípravku.

Ve výjimečných případech může být varicella původcem závažných infekčních komplikací postihujících kůži a měkké tkáně. V současné době nelze vyloučit, že NSAID přispívají ke zhoršení těchto infekcí. Proto se v případě varicelly ibuprofen nemá podávat.

U pacientů s akutní intermitentní porfyrií se má ibuprofen použít pouze po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika.

Současná konzumace alkoholu s NSAID, včetně ibuprofenu, může zvýšit riziko nežádoucích účinků na gastrointestinální trakt, jako je gastrointestinální krvácení, nebo na centrální nervový systém, pravděpodobně v důsledku aditivního účinku.

Varování ohledně pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (39 mg) draslíku v jedné tobolce, tj. v podstatě je „bez draslíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 72,4 mg sorbitolu (ve formě sorbitolu tekutého, částečně dehydratovaného) v jedné tobolce, což odpovídá 1,03 mg/kg.

Interakce s diagnostickými testy

- Doba krvácivosti (může být prodloužena o 1 den po ukončení léčby).
- Koncentrace glukózy v krvi (může klesnout).
- Clearance kreatininu (může klesnout).
- Kožní testy s použitím alergenů.
- Hematokrit nebo hemoglobin (mohou klesnout).
- Koncentrace močoviny v krvi a sérové koncentrace kreatininu a draslíku (mohou vzrůst).
- Při funkčních jaterních testech: zvýšené hodnoty aminotransferáz.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Obecně platí, že NSAID se mají používat s opatrností při současném užívání s jinými léčivými přípravky, které mohou zvyšovat riziko vzniku gastrointestinálních vředů, gastrointestinálního krvácení nebo poruchy funkce ledvin.

Ibuprofen se nemá užívat v kombinaci s následujícími látkami:

- kyselina acetylsalicylová: 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).
- jiná NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2: vyhněte se současnému podávání dvou nebo více NSAID (včetně kyseliny acetylsalicylové), protože to může zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Ibuprofen se má užívat s opatrností v kombinaci s následujícími látkami:

- *antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*: zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4). NSAID se nemají kombinovat s tiklopidinem vzhledem k riziku aditivního účinku při inhibici funkce krevních destiček.
- *antikoagulancia*: NSAID mohou zesilovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4);
- *mifepriston*: NSAID se nemají podávat během 8–12 dnů po podání mifepristonu, protože mohou snižovat účinky mifepristonu.
- *hydantoiny a sulfonamidy*: toxické účinky těchto látek by se mohly zvýšit. Při současném podávání ibuprofenu může dojít ke zvýšení plazmatických hladin fenytoinu.
- *lithium*: NSAID mohou zvyšovat hladinu lithia v plazmě, pravděpodobně snížením renální clearance. Současnému podávání se má zabránit, pokud nejsou hladiny lithia monitorovány. Je vhodné zvážit snížení dávky lithia.
- *methotrexát podávaný v dávkách 15 mg/týden nebo vyšších*: pokud jsou NSAID a methotrexát podávány v intervalu kratším než 24 hodin, může dojít ke zvýšení plazmatické hladiny methotrexátu (zdá se, že renální clearance může být snížena účinkem NSAID), s následným zvýšením rizika toxicity methotrexátu. U pacientů léčených vysokými dávkami methotrexátu je proto třeba se vyhnout podávání ibuprofenu.
- *methotrexát podávaný v nízkých dávkách, méně než 15 mg/týden*: ibuprofen zvyšuje hladinu methotrexátu. Při použití v kombinaci s nízkými dávkami methotrexátu je třeba pečlivě sledovat krevní hodnoty pacienta, zejména během prvních několika týdnů současného podávání. Zvýšené monitorování bude rovněž nutné v případě zhoršení funkce ledvin, byť jen mírného, a u starších pacientů, stejně jako monitorování funkce ledvin, aby se předešlo možnému snížení clearance methotrexátu.
- *srdeční glykosidy (digoxin)*: NSAID mohou zhoršit srdeční selhání, snížit GFR a zvýšit hladinu glykosidů v plazmě. NSAID mohou zvyšovat plazmatické hladiny digoxinu, čímž zvyšují riziko toxicity digoxinu;
- *pentoxifylin*: u pacientů léčených ibuprofenem v kombinaci s pentoxifylinem se může zvýšit riziko krvácení, proto se doporučuje sledovat dobu krvácivosti;
- *probenecid a sulfapyrazon*: mohou způsobit zvýšení plazmatických koncentrací ibuprofenu. Tato interakce může být způsobena inhibičním mechanismem v místě renální tubulární sekrece a glukuronové konjugace a může vyžadovat úpravu dávky ibuprofenu;
- *chinolonová antibiotika*: údaje ze studií na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojených s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající NSAID a chinolony mohou mít zvýšené riziko vzniku křečí.
- *thiazidy, látky příbuzné thiazidům, kličková diuretika a draslík šetřící diuretika*: NSAID mohou potlačovat diuretický účinek těchto léčivých přípravků. Současné užívání NSAID a diuretik může zvýšit riziko nefrotoxicity způsobené NSAID v důsledku sníženého průtoku krve ledvinami. Stejně jako u jiných NSAID může být souběžná léčba draslík šetřícími diuretiky spojena se zvýšením hladiny draslíku, a proto je nutné sledovat plazmatické hladiny těchto iontů.
- *deriváty sulfonylmočoviny*: NSAID mohou zesilovat hypoglykemický účinek derivátů sulfonylmočoviny protože nahrazují jejich vazbu na plazmatické proteiny. Může být nutné upravit jejich dávkování.
- *cyklosporin, takrolimus*: současné podávání s NSAID může zvýšit riziko nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostaglandinů v ledvinách. Při současném podávání je třeba pečlivě monitorovat funkci ledvin.
- *antihypertenziva (inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika*: protože NSAID mohou snižovat účinky těchto léčivých přípravků. U některých pacientů s poruchou funkce ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti s poruchou funkce ledvin) může současné podávání inhibitoru ACE nebo antagonisty angiotenzinu II a látek inhibujících cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Tyto interakce je třeba zohlednit u pacientů, kteří současně užívají koxib s inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II. Proto má být tato kombinace podávána s opatrností, zejména u osob pokročilejšího věku. Pacienti mají být dostatečně hydratováni a po zahájení souběžné léčby a poté pravidelně má být zváženo monitorování renálních funkcí. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID;
- *trombolytika*: mohou zvýšit riziko krvácení;
- *zidovudin*: zvýšené riziko hematologické toxicity při podávání NSAID spolu se zidovudinem. Existují důkazy o zvýšeném riziku hemartrózy a hematomu u hemofiliků s HIV (+), kteří jsou současně léčeni zidovudinem a ibuprofenem.

- *aminoglykosidy*: NSAID mohou snižovat vylučování aminoglykosidů;
- *bylinné výtažky*: Ginkgo biloba může zvyšovat riziko krvácení při užívání NSAID;
- *kortikosteroidy*: zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení nebo ulcerace (viz bod 4.4);
- *antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*: mohou zvyšovat riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4);
- *jídlo*: podávání ibuprofenu společně s jídlem zpomaluje rychlost absorpce (viz bod 5.2);
- *baklofen*: ibuprofen může způsobit zvýšenou toxicitu baklofenu v důsledku možné kumulace způsobené selháním ledvin způsobeným ibuprofenem;
- *iontoměničové pryskyřice*: podávání ibuprofenu s iontoměničovými pryskyřicemi (cholestyramin) způsobuje snížení absorpce ibuprofenu s možným snížením jeho účinku tím, že se léčivý přípravek váže na aniontové body pryskyřice;
- *takrin*: podávání ibuprofenu společně s takrinem způsobuje zvýšení toxicity takrinu s epizodami deliria v důsledku možného posunu jeho vazby na bílkoviny v plazmě;
- *inhibitory CYP2C9*: současné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrátu CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S(+)-ibuprofenu přibližně o 80 až 100 %. Při současném podávání silných inhibitorů CYP2C9 je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu, zejména pokud je ibuprofen podáván ve vysokých dávkách společně s vorikonazolem nebo flukonazolem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení preimplantačních a postimplantačních ztrát a k embryonální/fetální letalitě. Kromě toho byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogeneze.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin plodu. Může k tomu dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy zúžení ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být ibuprofen podáván během prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má být dávka co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů 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 ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod následujícím rizikům:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše).

Matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregační účinek, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

V důsledku toho je ibuprofen kontraindikován v posledním trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity se mohou v mateřském mléce vyskytovat ve velmi malých koncentracích. Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence, proto není nutné přerušit kojení při krátkodobé léčbě v doporučených dávkách pro mírnou nebo středně silnou bolest a horečku.

Fertilita

Existují určité důkazy, že léčivé přípravky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinů, mohou způsobit poruchy plodnosti u žen tím, že ovlivňují ovulaci, a proto se nedoporučují ženám, které se snaží otěhotnět. Tento stav je reverzibilní po vysazení léčby.

Pokud ibuprofen užívají ženy, které chtějí otěhotnět, mají používat nejnižší dávky po co nejkratší dobu. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření plodnosti, je třeba zvážit vysazení tohoto léčivého přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pokud je podána jedna dávka ibuprofenu nebo je podáván po krátkou dobu, nemá přípravek BRUFEN RAPIDCAPS 400 mg měkké tobolky žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti, u kterých se během užívání ibuprofenu objeví závratě, poruchy zraku nebo jiné poruchy centrálního nervového systému, mají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující přehled nežádoucích účinků zahrnuje všechny známé nežádoucí účinky při léčbě ibuprofenem, a to i při vysokých dávkách a dlouhodobé léčbě u pacientů s revmatismem. Stanovené četnosti, které přesahují rámec velmi vzácných hlášení, se týkají krátkodobého užívání denních dávek do maximální výše 1 200 mg ibuprofenu u perorálních lékových forem.

Je třeba poznamenat, že následující nežádoucí účinky jsou převážně závislé na dávce a liší se u jednotlivých osob.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální.

Mohou se vyskytnout peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, v některých případech fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).

Byly také hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4.). Výskyt gastritidy byl pozorován méně často.

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

Klinické studie poukazují nato, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Zhoršení zánětu souvisejícího s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy) bylo popsáno jako souběžné s podáním NSAID. Je to pravděpodobně spojeno s mechanismem účinku těchto léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky, které byly spojeny s ibuprofenem, jsou uvedeny níže, seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence. Četnosti jsou definovány jako: 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 ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četnosti jsou nežádoucí příhody seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí příhoda
---------------------------------	----------------	--------------------------

Infekce a infestace	Velmi vzácné	Byl popsán akutní zánět související s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy). Výjimečně se při infekci planými neštovicemi mohou vyskytnout závažné kožní infekce a tkáňové komplikace.
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy krvetvorby (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza). První známky jsou: horečka, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, příznaky podobné chřipce, silná únava, nevysvětlitelné krvácení a podlitiny. V těchto případech má být pacient poučen, aby léčbu tímto přípravkem přerušil, neužíval léky proti bolesti nebo horečce a vyhledal lékařskou pomoc.
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Psychotické reakce, deprese.
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce zahrnující ¹ : kopřivku a svědění
	Velmi vzácné	Těžké hypersenzitivní reakce. Mezi příznaky mohou patřit: otok obličeje, otok jazyka, vnitřní otok hrtanu se zúžením dýchacích cest, dušnost, tachykardie, hypotenze (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok). Zhoršení astmatu.
	Není známo	Reaktivita dýchacích cest zahrnující astma, bronchospasmus a dušnost.
Nervový systém	Není známo	Bolest hlavy, závrať, nespavost, neklid, podrážděnost nebo únava.
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida ²
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Tinnitus
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Srdeční selhání, palpitace a otoky, 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 malé ztráty krve, které mohou ve výjimečných případech vést k anemii.
	Méně časté	Gastrointestinální vředy, krvácení nebo perforace gastrointestinálního traktu. Ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4), gastritida.
	Velmi vzácné	Ezofagitida a vytvoření střevní stenózy membránového typu, pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Porucha funkce jater, poškození jater, zejména při dlouhodobé léčbě, selhání jater, akutní hepatitida.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Různé kožní vyrážky
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) (včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, erythema multiforme, exfoliativní dermatitidy a toxické epidermální nekrolýzy). Alopecie.

	Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Fotosenzitivní reakce.
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Poškození ledvinových struktur (papilární nekróza) a zvýšená koncentrace močoviny v krvi.
	Velmi vzácné	Vznik otoků, zejména u pacientů s vysokým krevním tlakem nebo selháním ledvin, nefrotickým syndromem nebo intersticiální nefritidou, které mohou být doprovázeny akutním selháním ledvin.
Vyšetření	Vzácné	Snížená hladina hemoglobinu

¹ Po léčbě ibuprofenem byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Ty mohou zahrnovat (a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, (b) respirační potíže zahrnující astma, zhoršení astmatu, bronchospasmus, dušnost nebo (c) různé kožní poruchy, včetně vyrážek různých typů, svědění, kopřivky, purpury, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatóz (včetně epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a erythema multiforme).

² Patogenní mechanismus aseptické meningitidy vyvolané léky není zcela objasněn. Dostupné údaje o aseptické meningitidě související s NSAID však poukazují na hypersenzitivní reakci (vzhledem k časové souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku a vymizení příznaků po vysazení léčivého přípravku). Je třeba poznamenat, že během léčby ibuprofenem byly u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je systémový lupus erythematodes, smíšená onemocnění pojiva) pozorovány ojedinělé případy příznaků aseptické meningitidy (jako je ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace).

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 webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Většina případů předávkování byla asymptomatická. Při dávkách vyšších než 80–100 mg/kg ibuprofenu existuje riziko výskytu symptomů.

Symptomy předávkování se obvykle objevují do 4 hodin. Nejčastěji se vyskytují mírné symptomy, jako jsou bolest břicha, nauzea, zvracení, letargie, ospalost, bolest hlavy, nystagmus, tinnitus a ataxie. Zřídka se objevily středně závažné nebo závažné symptomy, jako je gastrointestinální krvácení, hypotenze, hypotermie, metabolická acidóza, křeče, poruchy funkce ledvin, kóma, dušnost / akutní respirační tíseň u dospělých a přechodné epizody dušnosti (u dětí po požití velkého množství).

V případě těžké intoxikace může dojít k rozvoji metabolické acidózy.

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

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná a zahrnovat udržení volných dýchacích cest a monitorování srdečních a životních funkcí až do stabilizace. Není k dispozici žádné specifické antidotum. U dávek, u nichž je výskyt symptomů nepravděpodobný (méně než 50 mg/kg ibuprofenu), lze podat vodu, aby se minimalizovaly gastrointestinální potíže.

Zvažte perorální podání aktivního uhlí, pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství. Vyprázdnění žaludku zvracením má být zvaženo pouze během 60 minut po požití. Proto se výplach žaludku nemá provádět, pokud pacient nepožil život ohrožující množství léčivého přípravku a od požití léčivého přípravku uplynulo více než 60 minut.

Přínos opatření, jako je nucená diuréza, hemodialýza nebo hemoperfuze, je sporný, protože ibuprofen se intenzivně váže na plazmatické bílkoviny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivý lék (NSAID) s analgetickými a antipyretickými účinky, který působí tak, že brání syntéze prostaglandinů prostřednictvím kompetitivní a reverzibilní inhibice různých izoform cyklooxygenázy (COX) jak na periferní úrovni, tak v centrálním nervovém systému.

Analgetický účinek NSAID souvisí s inhibicí nadměrné produkce prostaglandinů (PG). Zdá se, že mají významný senzibilizující účinek na volná nervová (nociceptivní) zakončení na periferní úrovni, čímž zesilují algogenní účinek bradykininu. Na centrální úrovni je ibuprofen schopen inhibovat syntézu COX-3, považovaného za katalytickou frakci COX-1, která je nejběžnější izoformou PG v centrálním nervovém systému.

Protizánětlivé působení souvisí také s inhibicí syntézy prostaglandinů, protože zánětlivá reakce je vždy doprovázena uvolňováním různých prostanoidů, které mají silné vazodilatační vlastnosti a způsobují rozšíření prekapilárních arteriol, což vede k typickému zčervenání kůže v oblasti zánětu. Kromě toho zvyšují účinek bradykininu a histaminu na cévní permeabilitu, což podporuje vznik charakteristického zánětlivého edému.

Antipyretický účinek souvisí s inhibicí syntézy PGE₁ v hypotalamu.

Kromě toho ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen může při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. 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

Ibuprofen je léčivý přípravek s lineární farmakokinetikou.

Absorpce

BRUFEN RAPIDCAPS sestává z 400 mg ibuprofenu rozpuštěného v hydrofilním rozpouštědle v želatinovém obalu. Po požití se želatinový obal rozpadne v žaludečních šťávách a uvolní rozpustný ibuprofen, který se okamžitě vstřebá. Mediánu maximální plazmatické koncentrace je dosaženo přibližně 30 minut po podání na lačný žaludek.

Farmakokinetická studie prokázala, že průměrná maximální plazmatická koncentrace byla dosažena rychleji po podání 1 tobolky s tekutinou obsahující 400 mg ibuprofenu (32,5 minuty) než po podání 2 tablet obsahujících 200 mg ibuprofenu (90 minut). Tato studie také prokázala, že ibuprofen v tobolce s tekutinou má stejnou rychlost absorpce jako tablety, takže oba léčivé přípravky jsou považovány za terapeuticky ekvivalentní.

Při užití s jídlem může být dosažení maximální plazmatické koncentrace opožděno.

Eliminace

Poločas eliminace je přibližně 2 hodiny.

Ibuprofen je v játrech metabolizován na dva metabolity, které nemají farmakologickou aktivitu. Ibuprofen a jeho metabolity se částečně konjugují s kyselinou glukuronovou. Vylučuje se především ledvinami, převážně močí, z 90 % ve formě neaktivních metabolitů konjugovaných s kyselinou glukuronovou a z 10 % v nezměněné formě. Vylučování léčivého přípravku je prakticky úplné 24 hodin po podání poslední dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v experimentech na zvířatech se projevila hlavně ve formě lézí a ulcerací v gastrointestinálním traktu.

Studie prováděné *in vitro* a *in vivo* neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy o mutagenních účincích ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyly zjištěny žádné důkazy karcinogenních účinků ibuprofenu.

Ibuprofen vedl k inhibici ovulace u králíků a narušil implantaci u různých druhů zvířat (králíci, potkani, myši). Experimentální studie na potkanech a králících prokázaly, že ibuprofen prochází placentou. Po podání toxických dávek matce došlo u potomků potkanů ke zvýšenému výskytu malformací (defektů komorového septa).

Studie posuzující rizika pro životní prostředí ukázaly, že ibuprofen může představovat riziko pro vodní ekosystémy, zejména pro ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Makrogol 600
Hydroxid draselný (E525)
Čištěná voda

Obal tobolky

Želatina (E441)
Tekutý částečně dehydratovaný sorbitol (E420)
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

BRUFEN RAPIDCAPS se dodává v blistrech.

Blistry

Bílý neprůhledný blistr PVC/PVdC/Al.

Balení obsahuje 10, 12, 15, 20 nebo 30 měkkých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/235/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 14. 10. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2025