

Sp. Zn. sukls215443/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ibuprofen B. Braun 200 mg infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje ibuprofenum 4 mg.

Jedna 50ml lahvička obsahuje ibuprofenum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

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

Jedna 50ml lahvička obsahuje 455 mg chloridu sodného (179 mg sodíku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý až světle žlutý infuzní roztok prakticky prostý částic.

pH: 6,8–7,8

Osmolarita: 310–360 mOsm/l

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ibuprofen B. Braun je indikován u dospívajících a dětí od 6 let s tělesnou hmotností od 20 kg ke krátkodobé symptomatické léčbě akutní středně silné bolesti a ke krátkodobé symptomatické léčbě horečky, pokud je intravenózní cesta podání klinicky opodstatněná a nejsou-li možné jiné cesty podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Použití je třeba omezit na situace, kde je perorální podání nevhodné. Pacienti musí přejít co nejdříve na perorální léčbu.

Tento léčivý přípravek je indikován pro co nejkratší nezbytnou dobu. Léčba nemá přesáhnout 3 dny.

Je třeba udržovat adekvátní hydrataci pacienta, aby se minimalizovalo riziko možných nežádoucích účinků na renální úrovni.

Doporučená dávka ibuprofenu u dětí a dospívajících se stanoví na základě tělesné hmotnosti nebo věku. Obecně se doporučuje denní dávka 20 až 30 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená do tří až čtyř jednotlivých dávek (5-10 mg/kg):

Děti o hmotnosti 20 kg – 29 kg (ve věku 6-9 let): 200 mg ibuprofenu až 3x denně při čemž nesmí být překročena maximální denní dávka 600 mg.

Děti o hmotnosti 30 kg – 39 kg (ve věku 10-11 let): 200 mg ibuprofenu až 4x denně při čemž nesmí být překročena maximální denní dávka 800 mg.

Dospívající o hmotnosti 40 kg nebo více (ve věku 12-17 let): od 200 mg do 400 mg ibuprofenu až 3x denně při čemž nesmí být překročena maximální denní dávka 1200 mg.

Přípravek se nedoporučuje podávat dětem s tělesnou hmotností nižší než 20 kg nebo mladším 6 let.

Příslušný dávkovací interval má být zvolen podle symptomatologie a s ohledem na maximální denní dávku. Interval mezi dávkami nemá být kratší než 6 hodin. Doporučená maximální denní dávka nemá být překračována.

Renální insuficience

Pokud se NSA podávají pacientům s renální insuficiencí, je třeba opatrnosti. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má úvodní dávka snížit a má se udržovat na nejnižší možné úrovni po nejkratší dobu, která je nutná k potlačení příznaků, a současně se má monitorovat funkce ledvin. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3).

Jaterní insuficience

Pokud se NSA podávají této populaci, je třeba opatrnosti i přes to, že nebyly pozorovány změny ve farmakokinetickém profilu. Pacienti s lehkou nebo středně těžkou jaterní insuficiencí mají zahajovat léčbu sníženými dávkami, dávka se má udržovat co nejnižší po co nejkratší nutnou dobu a pacienti mají být pečlivě monitorováni. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (viz bod 4.3).

Způsob podání:

Intravenózní podání.

Tento léčivý přípravek má být podáván pouze kvalifikovanými zdravotnickými pracovníky v prostředí, kde je k dispozici příslušné vybavení (během léčby).

Roztok se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné NSA nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza bronchospasmu, astmatu, rhinitidy, angioedému nebo kopřivky v souvislosti s užíváním acetylsalicylové kyseliny (ASA) nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSA).
- Onemocnění zahrnující zvýšenou tendenci ke krvácení nebo aktivní krvácení, jako je trombocytopenie.
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více odlišných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSA.
- Cerebrovaskulární nebo jiné aktivní krvácení.
- Těžká jaterní nebo renální insuficience.
- Závažné srdeční selhání (třída NYHA IV).
- Těžká dehydratace (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin).
- Těhotenství, v posledním trimestru (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky je možné minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků (viz bod 4.8).

Je třeba se vyhnout souběžnému použití ibuprofenu spolu s jinými NSA, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (coxib).

Gastrointestinální rizika:

Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech nesteroidních protizánětlivých léků během léčby s varovnými příznaky, ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, ulcerací nebo perforací stoupá se zvyšujícími se dávkami nesteroidních protizánětlivých léků, u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3). Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů, kteří vyžadují souběžné podávání kyseliny acetylsalicylové v nízké dávce nebo jiných léků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), se má zvážit kombinovaná léčba protektivními látkami (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity mají hlásit jakékoliv neobvyklé abdominální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to zejména na počátku léčby.

U pacientů, kterým jsou souběžně podávány léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulanty, jako je warfarin, inhibitory selektivního vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5), je třeba opatrnosti.

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

NSA mají být podávána s opatrností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože tyto stavy se mohou zhoršit (viz bod 4.8).

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:

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 (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. $\leq 1\ 200$ 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.

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhody (např. hypertenze, hyperlipidemie nebo diabetes mellitus).

Závažné kožní reakce:

Velmi vzácně byly v souvislosti s léčbou NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální a zahrnovaly exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8).

Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na začátku terapie, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy. Ibuprofen musí být vysazen při prvním výskytu známek a symptomů závažných kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoliv jiná známka hypersenzitivity.

Insuficience jater nebo ledvin nebo dehydratace:

Ibuprofen se má používat s opatrností u pacientů s anamnézou onemocnění jater nebo ledvin a zejména během souběžné léčby diuretiky, protože inhibice prostaglandinů může způsobit retenci tekutin a poruchu funkce ledvin. Ibuprofen se má u těchto pacientů podávat v nejnižší možné dávce a funkce ledvin pacienta má být pravidelně monitorována.

U dehydratovaných dětí a dospívajících hrozí riziko poruchy funkce ledvin. V případě dehydratace je nezbytné zajistit dostatečný příjem tekutin. Zvláštní opatrnost je nutná u dehydratovaných pacientů, například v důsledku průjmu, protože dehydratace může být spouštěcím faktorem pro rozvoj selhání ledvin.

Pravidelné užívání analgetik, zejména kombinace různých analgetických látek, může vést k poškození ledvin s rizikem renální insuficience (analgetická nefropatie). Toto riziko je vyšší u pacientů s insuficiencí ledvin, srdečním selháním a dysfunkcí jater a u pacientů užívajících diuretika nebo ACE inhibitory. Po ukončení léčby NSA se obvykle obnoví stav pacienta před léčbou.

Podobně jakou jiných NSA může ibuprofen způsobovat mírné přechodné zvýšení některých parametrů jaterních funkcí, a také významné zvýšení hladin aminotransferáz. Pokud dojde k významnému zvýšení těchto parametrů, má se léčba ukončit (viz bod 4.3).

Anafylaktoidní reakce:

Jako standardní postup během intravenózní infuze se doporučuje pečlivé monitorování pacienta, zejména na začátku infuze, k rozpoznání anafylaktické reakce způsobené léčivou látkou nebo pomocnými látkami.

Velmi vzácně byly pozorovány závažné akutní reakce z přecitlivělosti (např. anafylaktický šok). Při prvních známkách hypersenzitivní reakce po podání přípravku Ibuprofen B. Braun je nutné léčbu ukončit a zahájit symptomatickou léčbu. Je nutné, aby odborný personál zahájil nezbytná medicínská opatření odpovídající symptomům.

Respirační poruchy:

Pokud se tento léčivý přípravek podává pacientům, kteří trpí bronchiálním astmatem, chronickou rhinitidou nebo alergickými chorobami nebo mají tato onemocnění v anamnéze, je nutná opatrnost, protože bylo hlášeno, že NSA způsobují u těchto pacientů bronchospasmus, kopřivku nebo angioedém.

Hematologické účinky:

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů), prodlužovat čas krvácení a zvyšovat riziko krvácení.

U pacientů, kteří dostávají ASA k inhibici agregace trombocytů (viz body 4.5 a 5.1), se má ibuprofen používat pouze se zvláštní opatrností.

Proto je třeba pacienty s poruchou koagulace nebo podstupující operaci sledovat.

Zvláštní lékařský dohled je nutný při použití u pacientů bezprostředně po velké operaci.

Během dlouhodobého podávání ibuprofenu je nutné pravidelné monitorování hodnot jaterních testů, renální funkce a krevního obrazu.

U pacientů s kongenitální poruchou metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie) se má ibuprofen používat pouze po důkladném zhodnocení poměru přínosu a rizika.

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

U pacientů s některými stavy, které by se mohly zhoršit, je třeba opatrnosti:

- U pacientů, kteří reagují alergicky na jiné látky, existuje při použití také tohoto léčivého přípravku zvýšené riziko reakcí z přecitlivělosti.
- Pacienti, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, jsou více ohroženi alergickými reakcemi. Takové reakce se mohou projevit jako astmatické ataky (tzv. astma indukované analgetiky), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Aseptická meningitida:

Při použití ibuprofenu u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) byly hlášeny případy aseptické meningitidy. I když je pravděpodobnější, že se meningitida objeví u pacientů se SLE a souvisejícími onemocněními pojivové tkáně, byla také hlášena u některých pacientů, kteří nemají žádné základní chronické onemocnění. To je třeba zohlednit při podávání tohoto léčivého přípravku (viz bod 4.8).

Oftalmologické účinky:

Při perorálním podání ibuprofenu byly hlášeny případy rozmazaného nebo zhoršeného vidění, skotomy a změny vnímání barev. Ukončete podávání ibuprofenu, pokud se u pacienta takové potíže vyskytnou, a odešlete pacienta na oční vyšetření, které zahrnuje vyšetření centrálního zrakového pole a barevného vidění.

Ostatní:

Dlouhodobé užívání analgetik může způsobovat bolest hlavy, která se nesmí léčit zvýšenými dávkami léčivého přípravku.

Výjimečně může být varicella příčinou závažných infekčních komplikací kůže a měkkých tkání. Dosud nebylo možné vyloučit podíl NSA na zhoršování těchto infekcí. Proto se doporučuje vyhýbat se použití přípravku Ibuprofen B. Braun v případě varicelly.

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. Když se Ibuprofen 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.

Interference s analytickými testy:

- čas krvácení (může být prodloužen v den po ukončení léčby)
- koncentrace glukózy v krvi (může se snížit)
- clearance kreatininu (může se snížit)
- hematokrit nebo hemoglobin (mohou se snížit)
- hladiny dusíku močovinový v krvi a kreatininu a draslíku v séru (mohou se zvýšit)
- u testů funkce jater: zvýšení hodnot aminotransferáz

Zvláštní upozornění/opatření týkající se pomocných látek:

Tento léčivý přípravek obsahuje 179 mg sodíku v jedné lahvičce, což odpovídá 9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jiná NSA, včetně inhibitorů COX-2 a salicylátů:

V důsledku synergistických účinků může souběžné podávání dvou nebo více NSA zvyšovat riziko gastrointestinálních vředů a krvácení. Je proto nutné se vyhnout souběžnému použití ibuprofenu s dalšími NSA (viz bod 4.4).

Souběžné 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 použití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

Lithium:

Souběžné podávání ibuprofenu s lithiovými přípravky může zvyšovat sérovou hladinu těchto léčivých přípravků.

Je nezbytná kontrola sérové hladiny lithia.

Srdeční glykosidy (digoxin):

NSA mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat rychlost glomerulární filtrace a zvyšovat plazmatické hladiny srdečních glykosidů. Doporučuje se sledování hladiny sérového digoxinu.

Fenytoin:

Plazmatické hladiny fenytoinu se mohou při souběžné léčbě ibuprofenem zvýšit, a proto se může zvýšit riziko toxicity.

Antihypertenziva (diuretika, ACE inhibitory, blokátory beta-receptorů a antagonisté angiotenzinu II):

Diuretika a ACE inhibitory mohou zvyšovat nefrotoxicitu NSA. NSA mohou snižovat účinek diuretik a ostatních antihypertenziv, včetně ACE inhibitorů a betablokátorů. U pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti) může souběžné použití ACE inhibitorů a antagonistů angiotenzinu II s inhibitory cyklooxygenázy vést k dalšímu poškození funkce ledvin a dále k akutnímu

selhání ledvin. Toto je obvykle reverzibilní. Proto by se měly takové kombinace používat pouze s opatrností. Pacienty je třeba poučit, aby pili dostatek tekutin. Je třeba sledovat hodnoty renálních funkcí po zahájení souběžné terapie a poté opakovaně.

Souběžné podávání ibuprofenu a ACE inhibitorů může vést k hyperkalemii.

Kalium šetřící diuretika:

Souběžné použití může způsobovat hyperkalemii (doporučuje se kontrola sérového draslíku).

Kaptopril:

Experimentální studie ukazují, že ibuprofen působí proti účinku kaptoprilu, který způsobuje zvýšenou exkreci sodíku.

Kortikosteroidy:

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

Antiagregancia (např. klopidogrel a tiklopidin) a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4). NSA se nemají kombinovat s tiklopidinem vzhledem k riziku aditivního účinku na inhibici funkce destiček.

Methotrexát:

NSA inhibují tubulární sekreci methotrexátu a v důsledku určitých metabolických interakcí se může snížit clearance methotrexátu. Podávání ibuprofenu v průběhu 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšené koncentraci methotrexátu a zvýšení jeho toxických účinků. Proto je třeba se vyhnout souběžnému použití NSA a vysokých dávek methotrexátu. Také je třeba zvážit potenciální riziko interakcí při nízkodávkové léčbě methotrexátem, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při kombinované léčbě je třeba sledovat funkci ledvin.

Cyklosporin:

Riziko poškození ledvin cyklosporinem je při souběžném podávání s některými nesteroidními protizánětlivými léky zvýšené. Tento účinek nelze vyloučit ani pro kombinaci cyklosporinu s ibuprofenem.

Antikoagulancia:

NSA mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4). V případě souběžné léčby se doporučuje sledování stavu koagulace.

Sulfonylmočovina:

NSA mohou zvyšovat hypoglykemické účinky sulfonylmočoviny. V případě souběžné léčby se doporučuje sledování hladin krevní glukózy.

Takrolimus:

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Zidovudin:

Existují důkazy o zvýšeném riziku hemartrózy a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kteří jsou souběžně léčeni zidovudinem a ibuprofenem. Během souběžného použití zidovudinu a NSA může být zvýšené riziko hematotoxicity. Doporučuje se kontrola krevního obrazu 1–2 týdny po zahájení souběžného použití.

Probenecid a sulfinpyrazon:

Léčivé přípravky, které obsahují probenecid nebo sulfinpyrazon, mohou zpomalit vylučování ibuprofenu.

Chinolonová antibiotika:

Údaje získané u zvířat ukazují, že NSA mohou zvyšovat riziko křečí spojené s chinolonovými antibiotiky. Pacienti užívající NSA 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 přibližně 80 až 100 %. Pokud se současně podávají potentní inhibitory CYP2C9, zejména pokud se podává vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolem nebo flukonazolem, je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu.

Mifepriston:

Pokud se NSA použijí během 8–12 dnů po podání mifepristonu, mohou účinek mifepristonu snížit.

Alkohol:

Vzhledem ke zvýšenému riziku významných nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu, zahrnujících krvácení, je třeba se u jedinců s chronickou konzumací alkoholu (14–20 nápojů/týden nebo více) vyhnout použití ibuprofenu.

Aminoglykosidy:

NSA mohou zpomalovat exkreci aminoglykosidů a zvyšovat jejich toxicitu. Během souběžného podávání s ibuprofenem se doporučuje důsledné sledování hladiny aminoglykosidů v séru.

Bylinné extrakty:

Při podávání NSA může ginkgo biloba potencovat riziko krvácení.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinu může nežádoucím způsobem ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií ukazují zvýšené riziko potratu a srdečních malformací a gastroschízy po použití inhibitoru syntézy prostaglandinu 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 inhibitoru syntézy prostaglandinu vede ke zvýšení pre- a post-implantační ztráty a embryofetální letality. U zvířat, kterým byl podán inhibitor syntézy

prostaglandinu během organogenetického období, byla dále hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních (viz bod 5.3).

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 odznení. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstriktce 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 se ibuprofen používá u žen, které se pokouší otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má se dávka udržovat co nejnižší a trvání léčby má být co nejkratší. Přestože je intravenózní podávání ibuprofenu indikováno pouze pro léčbu trvající po dobu do 3 dnů, je třeba při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstriktce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstriktce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu:

- vystavit plod:
 - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstriktce / uzávěr ductus arteriosus a plicní hypertenze);
 - renální dysfunkci (viz výše);
- vystavit 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.

V důsledku toho je ibuprofen během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přechází do lidského mateřského mléka v nízkých koncentracích. U kojenců nejsou dosud známé žádné škodlivé účinky, takže při krátkodobé léčbě nižšími dávkami není přerušování kojení obecně nutné. Kojení se však má přerušit, pokud se používají vyšší dávky než 1 200 mg denně nebo se dávky podávají po delší období, vzhledem k potenciální inhibici syntézy prostaglandinů u novorozence.

Fertilita

Existují určité důkazy o tom, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinů, mohou způsobit poruchu plodnosti žen působením na ovulaci. Při vysazení léčby je toto reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při jednorázovém nebo krátkodobém použití nejsou nutná žádná opatření. Výskyt relevantních nežádoucích účinků, jako je únava a vertigo, však může narušit reaktivitu a schopnost řídit vozidla nebo obsluhovat stroje. To platí zejména při kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující četnosti se používají jako základ pro hodnocení nežádoucích účinků:

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: $< 1/10000$

Není známo: z dostupných údajů nelze četnost určit

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinálního charakteru. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální. Po podání 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. Zejména riziko gastrointestinálního krvácení je závislé na velikosti dávky a trvání léčby.

Velmi vzácně byly hlášeny závažné reakce z přecitlivělosti (zahrnující reakce v místě infuze, anafylaktický šok) a závažné kožní nežádoucí reakce, jako jsou bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom), erythema multiforme a alopecie.

Byly popsány případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy), které se vyskytly souběžně s použitím NSA. To je pravděpodobně spojeno s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků.

Během infekce varicellou se může objevit fotosenzitivita, alergická vaskulitida a ve výjimečných případech závažné kožní infekce a komplikace postihující měkké tkáně (viz bod 4.4).

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

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 (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Infekce a infestace	Velmi vzácné	Byly popsány případy exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fasciitidy), které se vyskytly se souběžným použitím NSA. To pravděpodobně souvisí s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků.
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy tvorby krve (anemie, agranulocytóza, leukopenie, trombocytopenie a pancytopenie). První příznaky zahrnují: horečku, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, chřipkové příznaky, silnou únavu, krvácení z nosu a krvácení do kůže.
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Reakce z přecitlivělosti s kožní vyrážkou a svěděním a také záchvaty astmatu (s případným poklesem krevního tlaku).
	Velmi vzácné	Systémový lupus erythematodes, závažné reakce z přecitlivělosti, edém obličeje, otok jazyka, otok vnitřní části hrtanu s konstrikcí dýchacích cest, potíže s dýcháním, palpitacemi, hypotenzí a život ohrožující šok
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Úzkost, neklid
	Vzácné	Psychotické reakce, nervozita, podrážděnost, zmatenost nebo dezorientace a deprese
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Únava nebo nespavost, bolest hlavy, závratě
	Méně časté	Nespavost, agitovanost, podrážděnost nebo únava
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida (ztuhlost krku, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo zmatenost). Zdá se, že pacienti s autoimunitním onemocněním (SLE, smíšená nemoc pojivové tkáně) mají predispozice ke zmíněným nežádoucím účinkům.
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy vidění
	Vzácné	Reverzibilní toxická amblyopie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
	Méně časté	Tinnitus
	Vzácné	Poruchy sluchu

Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Palpitace, srdeční selhání, infarkt myokardu
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Arteriální hypertenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Astma, bronchospasmus, dušnost a sípání
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Pálení žáhy, bolest břicha, nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa a mírné gastrointestinální krevní ztráty, které mohou ve výjimečných případech způsobovat anemii
	Časté	Gastrointestinální vředy, někdy s krvácením a perforací. Ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby
	Méně časté	Gastritida
	Vzácné	Stenóza jícnu, exacerbace divertikulózy, nespecifická hemoragická kolitida Pokud dojde ke gastrointestinálnímu krvácení, může vzniknout anemie a hemateméza.
	Velmi vzácné	Ezofagitida, pankreatitida, tvorba stěvních membránovitých struktur
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Žloutenka, jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména při dlouhodobé terapii, akutní hepatitida
	Není známo	Jaterní insuficience
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Kožní erupce
	Méně časté	Kopřivka, pruritus, purpura (včetně alergické purpury), kožní vyrážka
	Velmi vzácné	Bulózní reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom), erythema multiforme a alopecii. Fotosenzitivní reakce a alergická vaskulitida. Ve výjimečných případech se mohou během infekce varicellou objevit závažné kožní infekce a komplikace postihující měkké tkáně (viz také „Infekce a infestace“).
	Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Ztuhlost krku
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Snížený výdej moči a tvorba edémů, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo renální insuficiencí, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, která může být doprovázena akutní renální insuficiencí
	Vzácné	Poškození tkáně ledvin (papilární nekróza), zejména při dlouhodobé léčbě, zvýšení sérové koncentrace kyseliny močové v krvi
Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace	Časté	Bolest a pálení v místě podání
	Není známo	Reakce v místě podání, jako je otok, modřiny a krvácení

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

Příznaky

Jako příznaky předávkování se mohou objevit poruchy centrálního nervového systému zahrnující bolest hlavy, tinnitus, a zmatenost, ataxii a nystagmus a také bolest břicha, nauzeu a zvracení. V případě závažnější otravy hrozí mátožnost, ztráta vědomí, křeče (zejména u dětí), závrať, hematurie nebo hypotermie. Dále je možný výskyt gastrointestinálního krvácení a také funkčních poruch jater a ledvin. Navíc se může vyskytnout hypotenze, respirační deprese a cyanóza.

V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy.

Léčba

Léčba je symptomatická a neexistuje žádné specifické antidotum.

Terapeutické možnosti léčby intoxikace jsou určeny rozsahem, úrovní a klinickými příznaky a standardními postupy intenzivní péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: *nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva. Deriváty kyseliny propionové. Ibuprofen*

ATC kód: *M01AE01*

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivý lék, který v konvenčních modelech zánětu při experimentech na zvířatech prokázal účinnost, pravděpodobně prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. U člověka má ibuprofen antipyretický účinek, snižuje bolest a otok související se zánětem. Ibuprofen dále reverzibilně inhibuje ADP a kolagenem indukovanou agregaci destiček.

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 použita jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 hodin před nebo do 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg), došlo ke snížení 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

Tento přípravek se podává intravenózně, proto nedochází k žádnému procesu vstřebávání a biologická dostupnost ibuprofenu je 100 %.

Po intravenózním podání ibuprofenu u člověka je maximální koncentrace (C_{max}) S-enantiomeru (účinný) a R-enantiomeru dosažena během asi 40 minut při rychlosti infuze 30 minut.

Distribuce

Odhadovaný distribuční objem je 0,11 až 0,21 l/kg.

Ibuprofen se významně váže na plazmatické proteiny, primárně na albumin.

Biotransformace

Ibuprofen se metabolizuje v játrech na dva neaktivní metabolity, které se společně s nemetabolizovaným ibuprofenem vylučují ledvinami jako takové nebo jako konjugáty.

Při perorální aplikaci je ibuprofen již částečně absorbován v žaludku a pak zcela vstřebán v tenkém střevě. Po jaterním metabolismu (hydroxylaci, karboxylaci) jsou farmakologicky neaktivní metabolity zcela eliminovány, zejména renální cestou (90 %), ale také žlučí.

Eliminace

Vylučování ledvinami je rychlé a kompletní. Eliminační poločas je asi 2 hodiny.

Linearita/nelinearita

Ibuprofen vykazuje linearitu v ploše pod křivkou plazmatické koncentrace a času po jednorázovém podání ibuprofenu (v rozsahu od 200 do 800 mg).

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

Existuje korelace mezi plazmatickými hladinami ibuprofenu, jeho farmakodynamickými vlastnostmi a celkovým profilem bezpečnosti. Farmakokinetika ibuprofenu je stereoselektivní po intravenózním a perorálním podání.

Mechanismus účinku a farmakologie intravenózně podávaného ibuprofenu se neliší od mechanismu ibuprofenu podávaného perorálně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin byla hlášena zvýšená hladina nevázaného (S)-ibuprofenu, vyšší hodnoty AUC pro (S)-ibuprofen a zvýšené poměry enantiomerické AUC (S/R) ve srovnání se zdravými kontrolními skupinami.

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. Těžká porucha funkce ledvin může vést ke kumulaci metabolitů ibuprofenu. Význam tohoto účinku není znám. Metabolity se mohou odstraňovat hemodialýzou (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce jater

U cirhotických pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (skóre Child Pugh 6–10) léčených racemickým ibuprofenem bylo pozorováno průměrně 2násobné prodloužení poločasu a enantiomerický poměr AUC (S/R) byl významně nižší ve srovnání se zdravými kontrolními skupinami, což naznačuje poruchu metabolické inverze (R)-ibuprofenu na aktivní (S)-enantiomer (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil ibuprofenu u zamýšlené pediatrické populace se zdá být podobný, tak jak byl pozorován u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu se v experimentech na zvířatech projevila ve formě lézí a ulcerací gastrointestinálního traktu. *In vitro* a *in vivo* studie neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy mutagenního potenciálu ibuprofenu. Ve studiích u potkanů a myši nebyly zjištěny žádné důkazy 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 přes placentu. Po podání dávek toxických pro matku došlo ke zvýšení incidence malformací (defekty septa komor) u potomků potkanů.

Léčivá látka ibuprofen představuje ekologické riziko pro vodní prostředí, zejména pro ryby.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Arginin
Chlorid sodný
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Pro podmínky uchování po prvním otevření přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Primárním balením je 50 ml LDPE lahvička s uzávěrem Twincap v baleních po 10 lahvičkách a 20 lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek je indikován pouze k jednorázovému použití; veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, aby se zajistilo, že je čirý a bezbarvý až světle žlutý. Pokud jsou viditelné nějaké částice, nesmí se použít.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Německo

Poštovní adresa:

B. Braun Melsungen AG
34209 Melsungen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

07/530/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 3. 2023