

sp.zn.sukls49528/2014

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

APO-IBUPROFEN 400 mg
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ibuprofenum 400 mg v 1 potahované tabletě
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Popis přípravku: Kulaté, vypouklé, oranžové, potahované tablety označené na jedné straně APO 400.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ibuprofen je indikován k symptomatické léčbě zánětlivých a degenerativních chorob kloubních jako je např. revmatoidní artritida nebo osteoartróza. Používá se při distorzi kloubů a zhmoždění pohybového aparátu. Jako analgetikum-antipyretikum při horečnatých stavech a zánětlivých onemocněních horních cest dýchacích, dále při bolestech zad, bolestech hlavy, bolestech zubů a bolestivé menstruaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a dospívající (věkový rozsah ≥ 12 let až < 18 let)

U kloubních onemocnění se doporučuje dávkování v rozsahu 1,2 - 2,4 g denně, rozděleně podle závažnosti onemocnění a reakce pacienta na léčbu. Dávka 2,4 g denně nemá být překročena. U zánětlivých forem se podávají dávky vyšší; revmatoidní artritida vyžaduje vyšší dávkování než osteoartróza.

U dysmenorey se podává 400 mg perorálně opakovaně po 4 - 6 hodinách.

Jako analgetikum antipyretikum se podává obvykle 400 mg ibuprofenu (1 tableta přípravku) 1 až 3krát denně s odstupem mezi jednotlivými dávkami nejméně 4 hodiny.

Objeví-li se gastrointestinální obtíže, doporučuje se podat tablety s malým množstvím potravy či zapít mlékem.

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

Starší pacienti

U starších pacientů je dávkování stejné jako u ostatních dospělých, je však nutná zvýšená opatrnost (viz bod 4.4)

Děti do 12 let

Přípravek APO-IBUPROFEN 400 mg není vzhledem k velikosti jednotlivé dávky určen dětem do 12 let.

Pacienti se sníženou funkcí jater nebo ledvin

U pacientů s renální a hepatální insuficiencí je třeba zvýšené opatrnosti (viz bod 4.4).

Pro vydávání bez lékařského předpisu je maximální denní dávka omezena na 1,2 g ibuprofenu. Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, hypersenzitivita na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antiflogistika projevující se jako astma, urtikaria a jiné alergické reakce.

Anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.

Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Poruchy hemokoagulace a hemopoézy.

Závažné srdeční selhání.

Třetí trimestr těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek APO-IBUPROFEN 400 mg by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků.

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.8).

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, ulcerací a perforací stoupá se zvyšující se dávkou přípravku, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení acetylsalicylovou kyselinou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále a bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

Obzvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. orálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se během léčby přípravkem APO-IBUPROFEN 400 mg objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

Nesteroidní antirevmatika 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).

Při léčbě pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je třeba zvýšené opatrnosti, protože ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky byly hlášeny případy retence tekutin a edémů.

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání některých NSA (obzvláště ve vysokých dávkách a po dlouhou dobu) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko IM při podávání nízkých dávek ibuprofenu (tj. do 1200 mg denně).

Podávání ibuprofenu je třeba pečlivě zvážit u pacientů se špatně kompenzovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním, ICHS, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním. Obdobně je třeba zvažovat zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření).

Zvýšené opatrnosti je třeba při renální a hepatální insuficienci, u astmatiků a u pacientů léčených kumarinovými antikoagulantii, při systémovém lupus erythematoses a jiných onemocněních pojivové tkáně (riziko aseptické meningitidy).

U rizikových pacientů, tj. s omezením funkce srdce a ledvin, léčených diuretiky či při dehydrataci jakékoliv etiologie se doporučuje kontrola renálních funkcí. Objeví-li se poruchy vizu, zastřené vidění, skotomy, poruchy barvocitu, je třeba přerušit léčbu. Při dlouhodobé terapii je vhodná kontrola krevního obrazu a rutinní sledování jaterních funkcí. Při zhoršení jaterních funkcí v souvislosti s podáváním ibuprofenu je vhodné terapii vysadit, poté obvykle dojde k normalizaci stavu. U pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia je vhodná častější kontrola hemokoagulačních parametrů. Rovněž je vhodná občasná kontrola glykémie.

U dehydrovaných dospívajících existuje riziko poruchy funkce ledvin.

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě nesteroidními antirevmatiky hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby.

APO-IBUPROFEN 400 mg musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Používání léků, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, může z důvodu účinku na ovulaci negativně ovlivnit ženskou fertilitu. Tento účinek je však reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

Mělo by být zváženo přerušování podávání přípravku APO-IBUPROFEN 400 mg u žen, které mají problémy s početím nebo které jsou vyšetřovány pro infertilitu.

Během léčby není vhodné pít alkoholických nápojů a kouření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání ibuprofenu (zvláště ve vysokých dávkách) s antikoagulancii, např. warfarinem, dochází k prodloužení protrombinového času a zvýšenému riziku krvácení. Při současné aplikaci s kyselinou acetylsalicylovou se snižuje antiagregační účinek kyseliny acetylsalicylové. Fenobarbital zrychluje metabolizaci ibuprofenu; ibuprofen zvyšuje plazmatické hladiny lithia, digoxinu a fenytoinu, zvyšuje toxicitu metotrexátu a baklofenu. Současné podání kortikoidů anebo dalších nesteroidních antirevmatik zvyšuje riziko krvácení do GIT a riziko vzniku vředové choroby, současné podávání antiagregačních látek nebo SSRI zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Ibuprofen snižuje urikosurický účinek probenecidu a sulfinpyrazonu. Je možné snížení účinku diuretik a antihypertonik. Současné podání kaliumšetřících diuretik může vést k hyperkalémii. Při současném podávání chinolonových antibiotik a nesteroidních antirevmatik se může zvýšit riziko vzniku křečí. Zásahem ibuprofenu do syntézy prostaglandinů v ledvinách by mohlo dojít ke zvýšení nefrotoxicity cyklosporinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivňovat těhotenství a/nebo vývoj embrya nebo plodu. Údaje z epidemiologických studií poukazují na zvýšené riziko potratu a malformací srdce a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátcích těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1% na přibližně 1,5%. Riziko se zvyšuje s dávkou a délkou terapie. U zvířat ukázalo podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryo-fetální letalitu. Navíc u zvířat, která dostávala v průběhu organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních. Pokud to není jednoznačně nevyhnutelné, ibuprofen se nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru gravidity. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru gravidity, má užívat nízké dávky a léčba má být co nejkratší.

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

- kardiovaskulární toxicitě (s předčasným uzávěrem ductus arteriosus a pulmonární hypertenzí);
- renální dysfunkci, která může progredovat do poškození ledvin s oligo-hydroamniionem matku a plod na konci těhotenství:
- možnému prodloužení času krvácení, k antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucích k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je ibuprofen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přechází do mateřského mléka jen v zanedbatelném množství. Škodlivé účinky na kojence nebyly pozorovány, obecně proto není nutné přerušit kojení během krátkodobého užívání přípravku a za dodržení doporučené dávky. Bezpečnost při opakovaném užívání nebyla stanovena.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pozornost není ovlivněna. U některých jedinců však může ibuprofen vyvolat nežádoucí reakce jako jsou např. závratě nebo bolesti hlavy. Pokud se tyto nežádoucí účinky vyskytnou může být schopnost vykonávat činnosti vyžadující zvýšenou pozornost negativně ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky.

APO-IBUPROFEN 400 mg může způsobit následující nežádoucí účinky (rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$)

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Typ nežádoucího účinku
Gastrointestinální poruchy	velmi časté	nauzea, zvracení, pálení žáhy, průjem, obstrukce, nadýmání
	časté	bolesti v epigastriu
	vzácné	gastritida, žaludeční vřed, duodenální vřed, krvácení z GIT (melena, hemateméza), perforace gastrointestinálního traktu
	velmi vzácné	ulcerózní stomatitida, exacerbace Crohnovy choroby, exacerbace ulcerózní kolitidy
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde	velmi vzácné	pokles krevního tlaku
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	poruchy jaterních funkcí (obvykle reverzibilní)
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	poruchy krvetvorby (neutropénie, agranulocytóza, aplastická nebo hemolytická anémie, trombocytopenie)
Poruchy srdce	vzácné	kardiální selhávání
	velmi vzácné	palpitace
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	retence sodíku a tekutin
Cévní poruchy	velmi vzácné	hypertenze
Poruchy nervového systému	méně časté	závratě, bolesti hlavy
	vzácné	aseptická meningitis (zvl. u pacientů se systémovým lupus erythematoses a u některých kolagenóz)
Psychiatrické poruchy	velmi vzácné	nespavost, deprese, emoční labilita
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	cystitis, hematurie, poruchy ledvinných funkcí včetně intersticiální nefritidy nebo nefrotického syndromu
Oční poruchy	vzácné	poruchy vizu, poruchy percepce barev, toxická amblyopie
Respirační, hrudní a	vzácné	bronchospasmus (především u astmatiků)

mediastinální poruchy		
Poruchy kůže a podkoží	velmi vzácné	bulózní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy
Poruchy imunitního systému	vzácné	hypersenzitivní reakce (horečka, raš, hepatotoxicita)
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	vzácné	edémy

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální. Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4).

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

Klinické studie a epidemiologické údaje poukazují na to, že podávání ibuprofenu obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg denně) a po dlouhou dobu, může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. IM nebo iktů) (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Ibuprofen v dávce do 100 mg/kg tělesné hmotnosti je netoxický, v dávce nad 400 mg/kg tělesné hmotnosti může způsobit závažnou intoxikaci: mohou vzniknout poruchy CNS - bolesti hlavy, závratě, nystagmus, křeče, které se mohou vystupňovat až k bezvědomí. Dále se mohou objevit bolesti břicha, nevolnost, zvracení. V závažných případech může dojít k hypotenzi, acidóze, zástavě dechu a cyanóze.

Terapie akutního předávkování: co nejdříve provést výplach žaludku s podáním aktivního uhlí a projímadla či vyvolat dávicí reflex. Terapie je podpůrná a symptomatická - kontrola a úprava bilance tekutin a elektrolytů, udržování funkcí respiračních a kardiovaskulárních, při křečích možno podat diazepam, při hypotenzi plasmaexpandery, případně dopamin či norepinefrin. Forsírovaná diuréza a hemodialýza se prokázaly neúčinnými, o hemoperfuzi nejsou údaje.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiflogistikum, antirevmatikum, ATC kód: M01AE01

Ibuprofen, derivát kyseliny propionové, je nesteroidní antirevmatikum s dobrým analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. V nižších dávkách působí

analgeticky, ve vyšších protizánětlivě. Protizánětlivý účinek je dán inhibicí cyklooxygenázy s následnou inhibicí biosyntézy prostaglandinů. Zánět je zmírňován snížením uvolňování mediátorů zánětu z granulocytů, bazofilů a žírných buněk. Ibuprofen dále snižuje citlivost cév vůči bradykininu a histaminu, ovlivňuje produkci lymfokinů v T lymfocytech a potlačuje vazodilataci. Tlumí též agregaci krevních destiček. Doba nástupu analgetického účinku je za 0,5 hodiny, maximálního antipyretického účinku je dosaženo za 2 - 4 hodiny. Antipyretický účinek trvá 4 - 8 i více hodin, analgetický 4 - 6 hodin.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání se rychle a dobře vstřebává, vrcholu plazmatické koncentrace při podání nalačno dosahuje již za 45 minut, při podání s jídlem cca za 1 - 3 hod. Po rektální aplikaci se ibuprofen vstřebává pomaleji, maximální koncentrace v séru je dosaženo za 2 hodiny po aplikaci. Ibuprofen se váže na plazmatické proteiny, ale vazba je reverzibilní. Poměrně rychle je metabolizován v játrech a vylučován močí, hlavně ve formě metabolitů a jejich konjugátů, menší část je vylučována žlučí do stolice. Biologický poločas má asi 2 hodiny. Při sníženém vylučování může dojít ke kumulaci léku v organizmu. Exkrece ibuprofenu je ukončena za 24 hodiny po podání poslední dávky. Biologická dostupnost je minimálně alterována přítomností stravy. Ibuprofen prochází placentární bariérou, je vylučován do mateřského mléka v množství menším než 1 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita:

LD₅₀ u myši p.o. 800 mg/kg tělesné hmotnosti a 320 mg/kg intraperitoneálně.

LD₅₀ u potkana p.o. 1600 mg/kg tělesné hmotnosti a 1300 mg/kg subkutánně. U všech uhynulých zvířat (tedy hlodavců) byla manifestně vyjádřena deprese CNS a ulcerogenní změny gastrointestinálního traktu.

Ibuprofen byl dále podáván psům v dávce 125 mg/kg tělesné hmotnosti a výše, toxické účinky se projeví erozí žaludku a albuminurií. V dávce 20 a 50 mg/kg nebyly prokázány žádné toxické změny. Výsledky ukazují, že ibuprofen v letálních dávkách způsobil poškození CNS u hlodavců, zatímco ulcerogenní účinek byl pozorován u obou skupin zvířat (i u nehlodavců). Ulcerogenní účinky jsou výsledkem systémového i lokálního působení ibuprofenu - gastrointestinální léze byly pozorovány po parenterální i perorální aplikaci.

Chronická toxicita:

10 potkanům byl podáván ibuprofen v dávce 180 (5 zvířat) a 60 mg/kg tělesné hmotnosti (5 zvířat) po dobu 26 a 13 týdnů. 1 sameček uhynul v důsledku intestinální léze. Na konci terapie jak u samců i u samic zjištěna anémie. Ibuprofen rovněž alteroval poměr váha orgánu: celková tělesná hmotnost - u jater, ledvin, gonád a u druhotných pohlavních orgánů. Histologicky nebyly zjištěny signifikantní změny s výjimkou 1 samce a 3 samic, kde byly nalezeny intestinální ulcerace. Zvětšení jater a ledvin pravděpodobně souvisí s metabolismem a exkrecí ibuprofenu.

Po podání ibuprofenu psům v dávce 16 mg/kg tělesné hmotnosti a den po dobu 30 dnů nebyly nalezeny klinické příznaky toxicity, při pitvě však byly zjištěny eroze a ulcerace žaludku a záněty střev. Podobné léze byly nalezeny v dávce 8 mg/kg/den ale ne v dávce 4 mg/kg/den.

V experimentálních studiích nebyl prokázán karcinogenní, mutagenní ani teratogenní efekt ibuprofenu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokryslatická celuloza, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, hyprolosa, makrogol 8000, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak oranžové žluti.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

30 nebo 100 potahovaných tablet v bílé neprůhledné HPDE lahvičce, uvnitř vysoušedlo (silikagel/aktivní uhlí), polypropylénový šroubovací uzávěr.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apotex Europe BV., Leiden, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

29/171/92-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.2.1992

Datum posledního prodloužení registrace: 15.10. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.3.2014