

Příloha č. 1 ke sdělení sp.zn. sukls210849/2011

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IBUMAX 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: bílé oválné potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně o rozměrech 7,5 x 18 mm.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Ibuprofen je indikován k symptomatické léčbě zánětlivých a degenerativních chorob kloubních, mimokloubního revmatizmu a chorob páteře; používá se při revmatoidní artritidě, včetně juvenilní idiopatické artritidy, osteoartróze, ankylozující spondylitidě, psoriatické artritidě, dnové artritidě, chondrokalcinóze (pseudodna), při distorzi kloubů a zhmoždění pohybového aparátu. Jako analgetikum-antipyretikum při horečnatých stavech a akutních zánětech horních cest dýchacích, dále při migréně vaskulární etiologie, bolestech po operaci nebo úrazu, bolestech zubů a bolestivé menstruaci.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dospělí a mladiství od 12 let

Dávkování je 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 ibuprofen 3 - 4krát denně v dávkách 200 - 400 mg perorálně.

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

Děti od 6 do 12 let

Denní dávka u dětí do 12 let věku je 20 - 35 mg/kg tělesné hmotnosti rozděleně v několika dílčích dávkách, u juvenilní idiopatické artritidy až 40 - 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den. U dětí s tělesnou hmotností do 30 kg se nedoporučuje překračovat dávku 400 mg denně. Doporučený odstup mezi jednotlivými dávkami je 6-8 hodin. Po dosažení uspokojivé odpovědi je vhodná redukce dávky, která ještě zajistí kontrolu aktivity procesu.

Přípravek IBUMAX 400 mg není vzhledem k velikosti jednotlivé dávky určen dětem mladším než 6 let.

Starší pacienti

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

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.

4.3. Kontraindikace

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, přecitlivělost na kyselinu acetylsalicylovou a jiná nesteroidní antirevmatika projevující se jako astma, urtikaria a jiné alergické reakce.

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

Aktivní peptický vřed.

Rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).

Poruchy hemokoagulace a hemopoézy.

Závažné srdeční selhání.

Třetí trimestr gravidity.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Ibuprofen by neměl být užíván současně 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.

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 těchto komplikací je zvýšeno u starších pacientů, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a se zvyšující se dávkou přípravku.

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 projektivních látek. Současným podáváním protektivních látek (např. inhibitory protonové pumpy) je možné podráždění a poškození žaludku snížit. Protektivní látky však nesnižují riziko ostatních nežádoucích reakcí ibuprofenu.

Pacienti s anamnézou gastrointestinálního onemocnění, 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 (viz bod 4.5). Jedná se především o antikoagulační kumarinového typu (např. warfarin), kyselinu acetylsalicylovou, jiné antiagregační látky (např. tiklopidin), glukokortikoidy, SSRI anebo další nesteroidní antirevmatika, zidovudin.

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

Nesteroidní antirevmatika mohou zhoršit zánětlivá onemocnění střev (např. ulcerativní kolitida, Crohnova choroba).

Zahájení léčby u pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je třeba konzultovat s lékařem, protože v souvislosti s léčbou NSA byly hlášeny případy retence tekutin, hypertenze a edémů.

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě ibuprofenem hlášeny závažné kožní reakce (viz bod 4.8), z nichž některé byly fatální. Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se nejčastěji objevuje během prvního měsíce léčby. IBUMAX 400 mg musí být vysazen při prvních známkách výskytu vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersensitivity.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

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). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko IM při podávání nízkých dávek ibuprofenu (tj. do 1200 mg denně).

Zvýšené opatrnosti při užívání ibuprofenu je třeba při renální anebo hepatální insuficienci, u astmatiků, 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 antikoagulancia je vhodná častější kontrola hemokoagulačních parametrů. Rovněž je vhodná občasná kontrola glykémie.

Existují důkazy o tom že léky, které inhibují cyklooxygenázu/ syntézu prostaglandinů ovlivňují ovulaci a tím mohou způsobovat poškození ženské plodnosti. Poškození je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

Během léčby není vhodné pít alkoholických nápojů a kouření.

Přípravek IBUMAX 400 není určen pro děti mladší než 6 let.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání ibuprofenu s antikoagulancii kumarinového typu (např. warfarin) dochází k prodloužení protrombinového času a zvýšenému riziku krvácení. Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) může tlumit její vliv na agregaci destiček. Tyto údaje však mají své limity a není znám jejich dopad na klinickou praxi. Zejména při ojedinělém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz 5.1).

Fenobarbital zrychluje metabolizaci ibuprofenu.

Ibuprofen zvyšuje plazmatické hladiny lithia, digoxinu a fenytoinu, zvyšuje toxicitu metotrexátu a baklofenu. Současné podání glukokortikoidů, SSRI 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 antihypertonic. 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. Těhotenství a kojení

Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální/embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

V průběhu prvního a druhého trimestru nesmí být /inhibitor syntézy prostaglandinů/ podán, pokud to není zcela nezbytné.

Pokud je ibuprofen podáván ženám, které chtějí otěhotnět nebo v prvním a druhém trimestru těhotenství, musí být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasný uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci, která může progredovat v renální selhání s oligohydramnion matku a novorozence na konci těhotenství:
- potenciálnímu prodloužení krvácení
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu 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 v případě mírné až středně těžké bolesti a teploty za dodržení doporučené dávky.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

IBUMAX 400 mg nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, může pouze u některých pacientů vyvolat nežádoucí účinky (bolest hlavy, závratě), které mohou tuto schopnost nepříznivě ovlivnit.

4.8. Nežádoucí účinky.

Velmi časté (>1/10), časté (>1/100, <1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000).

Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Bolesti břicha, dyspepsie, nauzea
	Vzácné	Průjem, flatulence, obstipace, zvracení
	Velmi vzácné	Gastrointestinální vřed, může se vyskytnout i gastrointestinální krvácení a perforace v oblasti trávicího traktu.
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolesti hlavy
	Vzácné	Nervozita, u starších pacientů kognitivní dysfunkce, závratě, bolesti hlavy
	Velmi vzácné	Insomnie, deprese, emoční labilita
Poruchy ledvin	Velmi vzácné	Snížené vylučování urey, edémy,

a močových cest		akutní renální selhání. Zaznamenala se i papilární nekróza, především při dlouhodobém užívání, a zvýšené sérové koncentrace urey.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Poruchy jaterních funkcí především při dlouhodobém užívání
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy krvetvorby (leukopenie, agranulocytóza, anemie, trombocytopenie, pancytopenie). První příznaky jsou: horečka, bolest v krku, povrchové ulcerace ústní sliznice, symptomy chřipkového onemocnění, těžké vyčerpání, krvácení z nosu a do kůže.
Poruchy kůže a podkoží	Velmi vzácné	Závažné formy kožních reakcí jako erythema multiforme a epidermální nekrolýza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Během léčby ibuprofenem se mohou u pacientů s autoimunními onemocněními (lupus erythematosus, systémová onemocnění pojivové tkáně) v ojedinělých případech objevit symptomy aseptické meningitidy jako ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka, dezorientace.
Hypersenzitivní reakce	Méně časté	Hypersenzitivní reakce projevující se jako urtikárie a pruritus Horečka, rash
	Vzácné	Závažná hypersenzitivní reakce projevující se otokem obličeje, jazyka, laryngu, dušností, tachykardií, hypotenzí nebo závažným šokem. Exacerbace astmatu a bronchospazmu. Poruchy ledvinných funkcí včetně intersticiální nefritidy nebo nefrotického syndromu
Poruchy kardiovaskulárního systému	Vzácné	Retence natria a tekutin s edémy, hypertenze, srdeční palpitace
Poruchy očí	Vzácné	Poruchy vizu, toxická amblyopie.

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). Po léčbě byly pozorovány také nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, abdominální bolesti, meléna, hematemeza, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby. Méně často byla pozorována gastritida.

V souvislosti s léčbou nesteroidními antirevmatiky byly také hlášeny otoky, 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 4.4).

Velmi vzácně byly pozorovány kožní bulózní reakce včetně Stevens-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy.

Vzácně byly hlášeny reverzibilní elevace jaterních enzymů v plazmě.

Při dlouhodobé léčbě (měsíce-roky) frekvence některých nežádoucích účinků významně stoupá. Jedná se zejména o nežádoucí účinky gastrointestinální, které se mohou manifestovat jako dyspepsie, nauzea a bolest břicha u 3-9% pacientů a ve formě peptického vředu, krvácení nebo perforace u 1-2% nemocných. Často (více než u 1% nemocných) se mohou vyskytovat také bolesti hlavy, nervozita, závratě, rash, pruritus nebo elevace jaterních testů.

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: nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové.

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.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou (ASA) může tlumit její vliv na agregaci destiček.

Ve studii s jednorázovou dávkou 400 mg ibuprofenu podávanou 8 h před nebo 30 min po podání 81 mg ASA s rychlým uvolňováním byl pozorován snížený účinek ASA na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Tyto údaje však mají své limity a není znám jejich dopad na klinickou praxi. Zejména při ojedinělém krátkodobém podávání ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný.

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 množstvím menším než 1 µg/ml.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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 dávkách 125 mg/kg tělesné hmotnosti a výše, toxické účinky se projeví erozí žaludku a albuminurií. V dávkách 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

Předbobtnalý kukuřičný škrob,
hydroxypropylmethylcelulosa,
magnesium-stearát,
mikrokrystalická celuloza,
natrium-lauryl-sulfát,
kyselina stearová 95%,
koloidní bezvodý oxid křemičitý.

Potahová vrstva:

potahová soustava opadry OY-S-28703 bílá.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Druh obalu a velikost balení:

10 a 30 potahovaných tablet - PVC/Al blistr, krabička

30 potahovaných tablet – bílá HDPE lahvička s bílým odklápěcím LDPE víčkem opatřeným páskem originality, krabička

100 potahovaných tablet - bílá HDPE lahvička s bílým odklápěcím LDPE víčkem opatřeným páskem originality, text příbalové informace uveden na štítku

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním .

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hameenlinna, Finsko

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

29/040/03-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

5.2.2003/28.7.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.10.2011