

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Iborex 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dexibuprofenum 200 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé kulaté potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně o velikosti přibližně 10,2 mm × 4,9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická krátkodobá léčba akutní mírné až střední bolesti a zánětu u dospělých, jako je např.

- muskuloskeletální bolest např. bolest zad,
- dentální bolest, bolest po extrakci zubů,
- menstruační bolest,
- bolest hlavy,
- bolest při nachlazení a chřipce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je třeba upravit podle závažnosti zdravotní poruchy a subjektivních potíží pacienta. Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke kontrole symptomů. (viz bod 4.4).

Doporučená dávka je až 600 mg dexibuprofenu denně, rozdělená do tří jednotlivých dávek po 200 mg. Interval mezi dvěma dávkami má být alespoň 6 hodin.

Maximální denní dávka pro výdej bez lékařského předpisu je 600 mg dexibuprofenu (3 tablety přípravku Iborex) během 24 hodin.

Tablety lze rozdělit na dvě stejné dávky. Tableta se umístí na tvrdý povrch a pomocí tlaku ukazováčků nebo palců se rozlomí na dvě části.

Pediatrická populace

Studie účinků dexibuprofenu u dětí a dospívajících (<18 let) nebyla provedena: Bezpečnost a účinnost dexibuprofenu nebyla stanovena, a proto se použití u této věkové kategorie nedoporučuje.

Starší osoby

U starších pacientů nejsou nutné žádné zvláštní úpravy dávkování. Je však třeba zvážit individuální snížení dávky a posouzení v důsledku zvýšené náchylnosti ke gastrointestinálním nežádoucím účinkům u starších pacientů (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je třeba zahájit léčbu sníženými dávkami a tito pacienti mají být pečlivě sledováni.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit úvodní dávku.

Způsob podání

Potahované tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2). Obecně se NSAID (nesteroidní protizánětlivá léčiva) užívají přednostně s jídlem, protože se tak snižuje gastrointestinální podráždění, zejména při chronickém užívání. U některých pacientů však lze očekávat pozdější nástup účinku, pokud se tablety užívají spolu s jídlem nebo přímo po jídle.

Doba trvání léčby

Pokud se stav pacienta nezlepší do 4 dnů (resp. do 3 dnů v případě horečky), doporučuje se, aby se pacient poradil s lékařem.

4.3 Kontraindikace

Dexibuprofen se nesmí používat u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku, na kterýkoli jiný NSAID nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u nichž látky s podobným účinkem (např. kyselina acetylsalicylová nebo jiné NSAID) vyvolávají ataky astmatu, bronchospasmu, akutní rinitidy nebo způsobují nosní polypy, kopřivku nebo angioneurotický edém.
- s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID.
- s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem / hemoragií (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- s neobjasněnými hematopoetickými poruchami.
- s cerebrovaskulárním krvácením nebo jiným aktivním krvácením.
- s aktivní Crohnovou chorobou nebo aktivní ulcerózní kolitidou.
- se závažným srdečním selháním (třída IV dle NYHA), (viz bod 4.4).
- se závažnou renální dysfunkcí (GFR < 30 ml/min).
- se závažnou dehydratací (v důsledku zvracení, průjmu nebo nedostatečného příjmu tekutin).

- se závažným poškozením funkce jater.
- u pacientek během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke kontrole symptomů (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

U pacientů s níže uvedenými stavy se doporučuje zvýšená opatrnost:

- Systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně, protože existuje zvýšené riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8).
- Dědičná porucha metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie).
- Gastrointestinální poruchy nebo chronická zánětlivá střevní onemocnění (ulcerózní kolitida a Crohnova choroba) v anamnéze (viz bod 4.8).
- Hypertenze a/nebo mírné až středně závažné srdeční selhání, protože v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny otoky a retence tekutin.
- Poškození ledvin, protože funkce ledvin se může dále zhoršovat (viz body 4.3 a 4.8).
- Jaterní dysfunkce (viz body 4.3 a 4.8).
- Stavy bezprostředně po velkých operačních zákrocích.
- Alergická rýma, nosní polypy nebo chronická obstrukční plicní nemoc, protože existuje zvýšené riziko alergických reakcí. Alergické reakce se mohou manifestovat jako astmatický záchvat (tzv. analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Jiná NSAID

Je třeba vyhnout se současnému použití dexibuprofenu a NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Starší osoby

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků spojených s NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální.

Gastrointestinální rizika

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli v průběhu léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace a perforace stoupá se zvyšující se dávkou NSAID, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován hemoragií nebo perforací (viz bod 4.3), alkoholismu a u starších osob. U těchto pacientů je třeba zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů současně léčených nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostolu nebo inhibitorů protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště starší pacienti, musí hlásit jakékoli abdominální symptomy (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby. Se zvýšenou opatrností je třeba přistupovat k pacientům, kteří současně užívají léky, které by mohly zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení, např. perorálně podávané kortikosteroidy, perorální nebo parenterální antikoagulantia (např. heparin nebo jeho deriváty, antagonisté

vitaminu K, např. acenokumarol nebo warfarin a perorální antikoagulancia jiného typu než antagonisté vitaminu K, jako např. rivaroxaban, apixaban nebo dabigatran), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících přípravek Ibolex objeví gastrointestinální krvácení nebo ulcerace, léčba musí být ukončena.

Pacientům s anamnézou gastrointestinálních onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) se musí NSAID podávat opatrně, protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

Hypersenzitivita

Stejně jako u jiných NSAID se mohou vyskytnout alergické reakce, včetně anafylaktických nebo anafylaktoidních reakcí, a to i bez předchozí expozice danému léku.

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) se vyskytují velmi vzácně. Léčba musí být přerušena při výskytu prvních známek hypersenzitivní reakce po aplikaci ibuprofenu. V souladu s příznaky musí být zahájena lékařsky nezbytná opatření zkušenými osobami.

Respirační účinky

U pacientů s bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním i v anamnéze může dojít k vyvolání bronchospasmu.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

U pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo mírného až středně závažného kongestivního srdečního selhání je zapotřebí náležité sledování a poučení, jelikož v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin a edém.

Klinické studie naznačují, že použití ibuprofenu, zejména ve vysokých dávkách (2400 mg/den) může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie celkově nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podání nízkých dávek ibuprofenu (např. ≤ 1200 mg/den). I když jsou k dispozici jen omezené údaje o riziku arteriální trombózy při léčbě dexibuprofenem, lze důvodně předpokládat, že riziko u vysokých dávek dexibuprofenu (1200 mg/den) by bylo podobné jako u vysokých dávek ibuprofenu (2400 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 dexibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (1200 mg/den).

Obdobně je třeba pečlivě 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 dexibuprofenu (1200 mg/den).

Účinky na ledviny a játra

U pacientů s onemocněním jater a ledvin je nutná zvýšená opatrnost; je třeba vzít v úvahu riziko retence tekutin, otoků a zhoršení renálních funkcí. V případě použití u těchto pacientů má být

dávka dexibuprofenu udržována na co nejnižší úrovni a má být pravidelně sledována funkce ledvin.

Stejně jako u jiných NSAID může být dexibuprofen spojen s nežádoucími účinky na renální systém, které mohou vést ke glomerulonefritidě, intersticiální nefritidě, renální papilární nekróze, nefrotickému syndromu a akutnímu selhání ledvin (viz body 4.2, 4.3 a 4.5).

Stejně jako u všech ostatních NSAID může dexibuprofen zvýšit plazmatické hladiny dusíku močoviny a kreatininu.

Stejně jako u jiných NSAID může dexibuprofen způsobit přechodné malé zvýšení některých jaterních parametrů a také významné zvýšení AST a ALT. V případě významného zvýšení těchto parametrů musí být léčba přerušena (viz body 4.2 a 4.3).

Pravidelné užívání analgetik, a zejména kombinace různých léčivých látek s analgetickými účinky, může obecně vést k rozvoji přetrvávajících renálních lézí s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie). Přípravek se proto nemá užívat v kombinaci s ibuprofenem nebo jinými NSAID (včetně volně prodejných přípravků a selektivních inhibitorů COX-2).

Závažné kožní reakce

Velmi vzácně byly ve vztahu k léčbě NSAID hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální, včetně exfoliativní dermatitidy, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy (viz bod 4.8). Těmito reakcemi jsou nejvíce ohroženi pacienti na počátku léčby, začátek reakce se ve většině případů objevuje během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byla hlášena akutní generalizovaná exanthematózní pustulóza (AGEP). Léčbu dexibuprofenem je proto třeba ukončit při prvních známkách výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoli jiných příznaků hypersenzitivity.

Plané neštovice mohou výjimečně způsobit závažné infekční komplikace kůže a měkkých tkání. Doposud se vliv NSAID na zhoršení těchto infekcí nepodařilo vyloučit. Z tohoto důvodu se doporučuje neužívat dexibuprofen při onemocnění planými neštovicemi.

Koagulace

Dexibuprofen může stejně jako jiná NSAID reverzibilně inhibovat agregaci a funkci trombocytů a prodloužit dobu krvácení. U pacientů s hemoragickou diatézou a jinými poruchami koagulace a při současném podávání dexibuprofenu s perorálními antikoagulancii je třeba postupovat se zvýšenou opatrností (viz bod 4.5).

Údaje z preklinických studií naznačují, že inhibice agregace destiček nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové může být narušena, pokud se podávají současně jiné NSAID, včetně dexibuprofenu. Tato interakce by mohla snižovat ochranný kardiovaskulární účinek. Je-li proto indikováno současné podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové, je zapotřebí zvýšená opatrnost, pokud doba léčby překročí krátkodobé použití (viz body 4.5 a 5.1).

Infekce a infestace

NSAID se mají podávat s opatrností u pacientů s infekcemi, protože mohou zakrývat některé příznaky, jako jsou horečka a zánět.

Bolest hlavy z nadměrného užívání léků

Dlouhodobé užívání jakéhokoli typu analgetika při bolesti hlavy může tuto bolest zhoršit. Pokud dojde k této situaci nebo na ni existuje podezření, je zapotřebí lékařská konzultace a je nutné

léčbu ukončit. Diagnóza bolesti hlavy z nadužívání medikace (MOH) má být vzata v potaz u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy.

Další upozornění a bezpečnostní opatření pro použití

U pacientů dlouhodobě léčených dexibuprofenem je preventivně zapotřebí sledování (funkce ledvin, jater a hematologické funkce/krevní obraz).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Informace v této části jsou založeny na předchozích zkušenostech s dexibuprofenem a jinými NSAID. Obecně mají být NSAID používány se zvýšenou opatrností s jinými léky, které mohou zvyšovat riziko gastrointestinální ulcerace nebo gastrointestinálního krvácení nebo poškození ledvin.

Nedoporučuje se souběžné užívání s následujícími léčivými přípravky:

Další NSAID a salicyláty (kyselina acetylsalicylová jako lék proti bolesti)

Je třeba se vyhnout současnému použití s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože současné užívání několika NSAID může zvýšit riziko gastrointestinální ulcerace a krvácení (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová (jako protidestičkový lék)

Současné podávání dexibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při souběžném 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 občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1). Přestože nejsou k dispozici žádné údaje o dexibuprofenu, lze důvodně předpokládat, že může existovat podobná interakce mezi dexibuprofenem (= S (+)- ibuprofen) (což je farmakologicky aktivní enantiomer ibuprofenu) a nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou.

Upozornění:

Antihypertenziva (ACE-inhibitory, betablokátory a antagonisté angiotensinu II) a diuretika

NSAID mohou snižovat účinek těchto léků. U některých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se zhoršenou funkcí ledvin) může současné podávání ACE-inhibitorů, betablokátorů nebo antagonistů angiotensinu-II a léků inhibujících cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršení renálních funkcí, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto se taková kombinace musí používat opatrně, zvláště u starších pacientů. Pacienti musí být adekvátně hydratováni a má se zvážit sledování funkce ledvin po zahájení souběžné léčby a později v pravidelných intervalech. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.

Cyklosporin, takrolimus, sirolimus a aminoglykosidová antibiotika

Současné podávání s NSAID může zvýšit riziko nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostaglandinů v ledvinách. Během kombinované léčby musí být pečlivě sledována funkce ledvin, zejména u starších osob.

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko tvorby gastrointestinálních vředů nebo krvácení (viz bod 4.4).

Antikoagulancia

NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako jsou heparin nebo jeho deriváty, antagonisté vitamínu K jako je acenokumarol nebo warfarin a jiná antikoagulancia než antagonisté vitamínu K, jako jsou rivaroxaban, apixaban nebo dabigatran (viz bod 4.4).

Digoxin, fenytoin, lithium

Současné použití dexibuprofenu s léčivými přípravky s digoxinem, fenytoinem nebo lithiem může zvýšit sérové hladiny těchto léčivých přípravků. Sledování sérových hladin lithia, digoxinu a fenytoinu při správném použití (maximálně 3 dny) zpravidla není nutné.

Metotrexát

Existují důkazy o možném zvýšení plazmatických hladin metotrexátu. Podání dexibuprofenu do 24 hodin před podáním nebo po podání methotrexatu může vést ke zvýšeným koncentracím metotrexátu a ke zvýšení jeho toxického účinku.

Deriváty sulfonylmočoviny

Klinické studie prokázaly interakce mezi NSAID a antidiabetiky (deriváty sulfonylmočoviny). Přestože nebyly popsány žádné interakce mezi ibuprofenem nebo dexibuprofenem a deriváty sulfonylmočoviny, při současném použití se preventivně doporučuje kontrolovat glykémii.

Chinolonová antibiotika

Údaje získané na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojených s užíváním chinolonových antibiotik. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí.

Inhibitory CYP 2C9

Souběžné podávání dexibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvyšovat expozici dexibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S (+)- ibuprofenu přibližně o 80 až 100 %. Při souběžném podávání silných inhibitorů CYP2C9 je třeba zvážit snížení dávky dexibuprofenu, zejména pokud se s vorikonazolem nebo flukonazolem podávají vysoké dávky dexibuprofenu.

Protidestičkové léky a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Draslík šetřící diuretika

Současné podávání ibuprofenu a diuretik šetřících draslík může vést k hyperkalémii (doporučuje se kontrola sérových hladin draslíku).

Zidovudin (Azidothymidin)

Zvýšené riziko hematologické toxicity při užívání NSAID současně se zidovudinem. Existují důkazy zvýšeného rizika hemartróz a hematomů u HIV pozitivních hemofiliků, kteří jsou souběžně léčeni zidovudinem a ibuprofenem.

Probenecid a sulfinpyrazon

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

Baklofen

Po zahájení léčby ibuprofenem se může vyvinout toxicita baklofenu.

Pemetrexed

Vysoké dávky NSAID mohou zvýšit koncentraci pemetrexedu. U pacientů s mírnou až středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu od 45 do 79 ml/min) je třeba se vyhnout současnému podávání dexibuprofenu ve vysokých dávkách dva dny před podáním a dva dny po podání pemetrexedu.

Alkohol

Nadměrná konzumace alkoholu během léčby NSAID může zvýšit gastrointestinální nežádoucí účinky.

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 malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na začátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšeno z méně než 1 % na přibližně 1,5 %.

Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s velikostí dávky a délkou léčby.

U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšeným preimplantačním a postimplantačním ztrátám a k embryo-fetální letalitě. Navíc byla u zvířat, kterým byl během období organogeneze podáván inhibitor syntézy prostaglandinů, hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních (viz bod 5.3).

Během prvního a druhého trimestru těhotenství se NSAID nesmí podávat, pokud to není zcela nezbytné. Pokud se NSAID podávají během prvního a druhého trimestru těhotenství, měla by být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší.

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

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasným uzavřením ductus arteriosus a plicní hypertenzí),
- renální dysfunkci, která může progredovat v selhání ledvin s oligohydramnií a na konci těhotenství může vést u matky a novorozence:
 - k možnému prodloužení doby krvácení a antiagregačnímu účinku, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách,
 - k inhibici děložních kontrakcí, které vedou k oddálení nebo prodloužení porodu.

Vzhledem k tomu je dexibuprofen kontraindikován během třetího trimestru těhotenství.

Kojení

Ibuprofen se mírně vylučuje do mateřského mléka. Kojení při užívání dexibuprofenu je možné, pokud je dávka nízká a doba léčby krátká.

Fertilita

Léky, které inhibují cyklooxygenázu / syntézu prostaglandinů, mohou způsobit reverzibilní poruchu ženské fertility a nedoporučují se u žen, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo které podstupují vyšetření z důvodu neplodnosti, je vhodné zvážit vysazení dexibuprofenu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby dexibuprofenem může dojít ke snížení reakčních schopností pacienta, pokud se vyskytnou vedlejší účinky, jako jsou závrať, únava, točení hlavy nebo poruchy zraku. Tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu, pokud je zapotřebí zvýšená ostražitost, např. při řízení vozidel nebo obsluze strojů. V případě užití jednorázové dávky nebo při krátkodobém použití dexibuprofenu nejsou nutná žádná zvláštní opatření.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Klinické zkušenosti prokazují, že riziko nežádoucích účinků vyvolaných dexibuprofenem je do značné míry srovnatelné s rizikem racemického ibuprofenu, viz také bod 5.1.

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

Nežádoucí účinky jsou většinou závislé na dávce a mají inter-individuální rozdíly, zejména riziko výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků závisí na rozsahu dávek a délce léčby. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků jsou méně časté, pokud maximální denní dávka činí 600 mg dexibuprofenu, ve srovnání s vysokými dávkami, resp. dlouhodobou terapií, např. u revmatických pacientů.

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	$< 1/10\ 000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

b. Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Byla popsána exacerbace zánětů spojených s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy), shodující se s použitím NSAID. ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy krvetvorby (anémie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza) ² .
	Méně časté	Hypersenzitivní reakce s kožními vyrážkami a svěděním, případně astmatické záchvaty (pravděpodobně s poklesem krevního tlaku). ³

Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Závažné generalizované hypersenzitivní reakce. Mohou nabývat různých forem, od otoku obličeje, otoku jazyka, otoku hrtanu se zúžením dýchacích cest, dušnosti, tachykardie a poklesu krevního tlaku až po život ohrožující šok. Zhoršení astmatu. ³
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Psychotická reakce, deprese.
Poruchy nervového systému	Méně časté	Poruchy centrálního nervového systému, jako jsou bolesti hlavy, závrať, nespavost, agitovanost, podrážděnost nebo únava.
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida ⁴
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy vidění.
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	Tinitus, zhoršení sluchu po delší léčbě.
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Edém, palpitace, srdeční selhání. ⁵
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Arteriální hypertenze, vaskulitida.
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální potíže, jako jsou bolest břicha, nauzea, dyspepsie, průjem, flatulence, zácpa, pálení žáhy, zvracení a mírná ztráta krve v gastrointestinálním traktu, která může ve výjimečných případech způsobit anémii. ⁶
	Méně časté	Gastrointestinální vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, gastritida, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba (viz bod 4.4).
	Velmi vzácné	Esofagitida, pankreatitida, tvorba příčných (přepážkám podobných) střevních striktur.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Kožní vyrážky.
	Velmi vzácné	Erythema multiforme, alopecie, fotosenzitivní reakce, bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, akutní toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom).
	Není známo	Reakce na léčivo s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Akutní generalizovaná exanthematózní pustulóza (AGEP)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Bronchospasmus (převážně u astmatických pacientů), exacerbace astmatu.
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Poškození renálních tkání (papilární nekróza) a zvýšená koncentrace močoviny v krvi; zvýšená koncentrace kyseliny močové v krvi.
	Velmi vzácné	Vznik edému, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo renální insuficiencí, intersticiální nefritida, nefrotický syndrom nebo selhání ledvin. Během dlouhodobé léčby je zapotřebí pravidelné sledování funkce ledvin.
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Změny jaterních funkcí (zpravidla reverzibilní).
	Velmi vzácné	Jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména při dlouhodobé léčbě, selhání jater, akutní hepatitida a žloutenka.

⁽¹⁻⁶⁾ Viz pododdíl c. (popis vybraných nežádoucích účinků) pro další informace

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

¹ Popis infekcí a infestací

To je pravděpodobně spojeno s mechanismem účinku NSAID. Pokud se během užívání přípravku Ibolex

objeví známky infekce nebo se tyto známky zhorší, pacientovi se doporučuje neprodleně navštívit lékaře. Je třeba posoudit, zda je indikace pro zahájení antiinfekční/antibiotické terapie.

Ve výjimečných případech může během infekce planých neštovic dojít k rozvoji závažné kožní infekce a komplikací na úrovni měkkých tkání.

² Popis poruch krve a lymfatického systému

K prvním známkám hematopoetických poruch patří: horečka, bolest v krku, povrchové vředy v ústech, příznaky podobné chřipce, silné vyčerpání, krvácení z nosu a kožní krvácení. V takových případech má být pacient poučen, aby okamžitě přerušil léčbu, vyhnul se samoléčbě analgetiky nebo antipyretiky a aby se poradil s lékařem.

³ Popis poruch imunitního systému

Pokud se vyskytne hypersenzitivní reakce s kožní vyrážkou a svěděním, případně astmatický záchvat, pacient musí být poučen, aby neprodleně informoval lékaře a v takovém případě již nežíval přípravek Ibolex.

Pokud se vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, což může nastat i po první dávce, je třeba okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

⁴ Popis aseptické meningitidy

Patogenetický mechanismus lékem indukované aseptické meningitidy není plně objasněn. Dostupné údaje o aseptické meningitidě související s NSAID však poukazují na hypersenzitivní reakci (vzhledem k časové souvislosti s užitím léčiva a vymizení příznaků po přerušení léčby).

Pozoruhodné je, že během léčby ibuprofenem byly pozorovány jednotlivé případy symptomů aseptické meningitidy (jako je ztuhlost šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace) u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je např. systémový lupus erythematoses, smíšené onemocnění pojivové tkáně).

⁵ Popis srdečních poruch

Klinické studie naznačují, že použití ibuprofenu, zejména ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může být spojeno s mírně zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4). I když jsou k dispozici jen omezené údaje o riziku arteriální trombózy při léčbě dexibuprofenem, lze důvodně předpokládat, že riziko u vysokých dávek dexibuprofenu (1200 mg/den) by bylo podobné jako u vysokých dávek ibuprofenu (2400 mg/den).

⁶ Popis gastrointestinálních poruch

Pacient má být poučen, aby přestal užívat léčivý přípravek a neprodleně konzultoval lékaře, pokud se u něho vyskytne relativně silná bolest horní poloviny břicha, meléna nebo hematemeze.

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

4.9 Předávkování

Dexibuprofen vykazuje nízkou akutní toxicitu a bylo zaznamenáno přežití pacientů po jednorázových dávkách až 54 g ibuprofenu (což odpovídá přibližně 27 g dexibuprofenu). Většina případů předávkování je asymptomatická. Při dávkách >80-100 mg/kg ibuprofenu již existuje riziko, že dojde k rozvoji příznaků.

Nástup příznaků obvykle nastává do 4 hodin. Nejčastější jsou mírné příznaky, včetně bolesti břicha, nauzey, zvracení, letargie, ospalosti, bolesti hlavy, nystagmu, tinitu a ataxie. Vzácné jsou středně závažné nebo závažné symptomy, k nimž patří gastrointestinální krvácení, hypotenze, hypotermie, metabolická acidóza, záchvaty, zhoršená funkce ledvin, kóma, syndrom respirační tísně u dospělých a přechodné epizody apnoe (u velmi malých dětí po požití velkých dávek). Při závažné otravě může dojít k metabolické acidóze.

Léčba je symptomatická, neexistuje žádné specifické antidotum. Množství, u kterého není pravděpodobné navození příznaků (méně než 50 mg/kg dexibuprofenu), lze zředit vodou, aby se minimalizovalo podráždění gastrointestinálního traktu. V případě požití významného množství je vhodné podat aktivní uhlí.

Vyprázdnění žaludku zvracením lze zvážit pouze tehdy, pokud lze postup provést do 60 minut po požití. Výplach žaludku je vhodné zvážit pouze tehdy, pokud pacient požije potenciálně život ohrožující množství léku a výplach žaludku lze provést do 60 minut po požití. Forsírovaná diuréza, hemodialýza nebo hemoperfuze pravděpodobně nebude přínosná, protože dexibuprofen se silně váže na plazmatické proteiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

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

ATC kód: M01AE14

Dexibuprofen (= S (+) - ibuprofen) je farmakologicky aktivní enantiomer ibuprofenu, neselektivního NSAID. Získává se diferenciální krystalizací mateřské látky, tj. ibuprofenu.

Mechanismus účinku

Má se za to, že mechanismus účinku je dán inhibicí syntézy prostaglandinů. U lidí snižuje bolest, zánět a horečku a reverzibilně inhibuje agregaci destiček stimulovanou ADP a kolagenem.

Farmakodynamika

Přípravek Ibolex obsahuje pouze aktivní enantiomer S(+)-ibuprofen, zatímco racemický ibuprofen se po perorálním podání objevuje v těle v interindividuálně spíše variabilním množství jako aktivní enantiomer S(+)- ibuprofen a v menší míře také jako neaktivní enantiomer (R-)-ibuprofen. Pokud je tedy podán S(+)-ibuprofen samostatně, je metabolismus léčiva méně složitý a v případě podání přípravku Aldex navíc postačují nižší hladiny S(+)-ibuprofenu v krvi ve

srovnání s racemickým ibuprofenem. Zamezuje se tak nežádoucím účinkům (R-)-ibuprofenu, včetně jeho zapojení do metabolismu lipidů a gastrointestinálních účinků.

S ohledem na bolest a zánět muskuloskeletálního systému se S (+)-ibuprofen vyznačuje rychlejším přesunem do synoviální tekutiny.

Překlenovací klinické studie s cílem porovnat účinnost racemického ibuprofenu a dexibuprofenu u osteoartrózy během léčebného období 15 dnů, u dysmenorey, včetně bolestivých příznaků a dentální bolesti, prokázaly přinejmenším non-inferioritu dexibuprofenu oproti racemickému ibuprofenu při doporučeném poměru dávek 1:2. Studie hodnotící dentální bolest tedy prokázala, že 200 mg dexibuprofenu zajišťuje stejnou klinickou účinnost / cílenou úlevu od bolesti jako 400 mg ibuprofenu.

Dexibuprofen vykazuje rychlý nástup účinku, který začíná do 30 minut.

Klinické studie prokazují, že profil nežádoucích účinků dexibuprofenu je srovnatelný s ibuprofenem, i když většina z těchto studií nebyla navržena tak, aby podrobně hodnotila specifické rozdíly v bezpečnosti v porovnání s ibuprofenem. Ve studii zaslepené pro zkoušejícího, zahrnující 483 pacientů (240 s dexibuprofenem, 243 s ibuprofenem, v obou případech ve formě prášku pro přípravu suspenze), s dvoutýdenní léčbou 400 mg dexibuprofenu nebo 800 mg soli ibuprofenu dvakrát denně byla primárním kritériem četnost GI příhod na pacienta v souvislosti s hodnoceným přípravkem. U dexibuprofenu se vyskytlo 9 GI nežádoucích účinků u 9 pacientů (3,73 %), z toho 8 bylo v souvislosti s léčbou (3,32 %) a jeden bez souvislosti s léčbou (0,41 %). U ibuprofenu se vyskytlo 26 GI nežádoucích účinků u 23 pacientů (9,50 %), 19 v souvislosti s léčbou (7,85 %) a 4 bez souvislosti s léčbou (1,65 %). Porovnání obou skupin pomocí chí kvadrát testu prokazuje významně nižší podíl GI příhod souvisejících s léčbou ve skupině s dexibuprofenem ($p = 0,032$) než ve skupině s racemickým ibuprofenem.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může v případě souběžného podání kompetitivně inhibovat účinek nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů. Některé farmakodynamické studie ukazují, že podání jednotlivé dávky ibuprofenu 400 mg do 8 hodin před nebo do 30 minut po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg) vedlo ke snížení účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. I přes existenci nejistot ohledně extrapolace těchto údajů na klinickou situaci nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snižovat kardioprotektivní účinek nízkodávkované kyseliny acetylsalicylové. U příležitostného použití ibuprofenu se nepředpokládá žádný klinicky relevantní účinek (viz bod 4.5). I když nejsou k dispozici žádné údaje o dexibuprofenu, lze důvodně předpokládat, že může existovat podobná interakce mezi dexibuprofenem (= S (+)-ibuprofen) (farmakologicky aktivním enantiomerem ibuprofenu) a nízkodávkovanou kyselinou acetylsalicylovou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je dexibuprofen rychle absorbován především z tenkého střeva. Maximální plazmatické hladiny je dosaženo přibližně 2 hodiny po perorálním podání, podobně jako u konvenčních přípravků ibuprofenu.

Distribuce

Dexibuprofen se váže na plazmatické proteiny přibližně z 99 %.

Biotransformace

Po metabolické transformaci v játrech (hydroxylace, karboxylace) jsou farmakologicky neaktivní metabolity plně vyloučeny, zejména ledvinami (90 %), ale také žlučí.

Eliminace

Eliminační poločas je 1,8 - 3,5 hodiny.

Podání s jídlem

Podání 400 mg dexibuprofenu s jídlem s vysokým obsahem tuku prodlužuje dobu potřebnou k dosažení maximálních koncentrací (z 2,1 hodin při užití nalačno na 2,8 hodin při užití po jídle s vysokým obsahem tuku) a snižuje maximální plazmatické koncentrace (z 20,6 na 18,1 µg/ml, což nemá žádný klinický význam), nemá však žádný vliv na míru absorpce.

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin a jater

Farmakokinetické studie s ibuprofenem u pacientů se selháním ledvin naznačují potřebu snížení dávky u těchto pacientů. Opatrnost je nezbytná také kvůli inhibici syntézy renálních prostaglandinů (viz body 4.2 a 4.4).

Eliminace dexibuprofenu je mírně nižší u pacientů s cirhózou jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Překlenovací studie toxicity po jednorázové a opakované dávce, studie reprodukční toxicity a studie mutagenity prokazují, že toxikologický profil dexibuprofenu je srovnatelný s profilem ibuprofenu, a neodhalily žádná další specifická toxikologická nebo karcinogenní rizika pro člověka.

Ibuprofen vedl k inhibici ovulace u králíků a k narušení implantace u různých zvířecích druhů (králík, potkan, myš). Bylo prokázáno, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů včetně ibuprofenu (většinou v dávkách vyšších než jsou terapeuticky používané dávky) březím samicím zvířat vede ke zvýšení preimplantační a postimplantační ztráty, embryofetální letality a ke zvýšenému výskytu malformací.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

hypromelosa,
mikrokrystalická celulóza,
vapenatá sůl karmelosy,
koloidní bezvodý oxid křemičitý,
mastek.

Potahová vrstva:

hypromelosa,
oxid titaničitý (E 171),
triacetin,
mastek,
makrogol 6000.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10, 20, 30, 50, 60, 100 a 100x1 potahovaných tablet v průhledných bezbarvých nebo neprůhledných bílých PVC/PVDC/Al blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/

29/199/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 4. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 4. 2020