

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

#### NUROFEN RAPID 400 mg CAPSULES

měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ibuprofenum 400 mg v 1 tobolce

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Popis přípravku: červené oválné neprůhledné měkké želatinové tobolky s bílým potiskem „N400“ obsahující čirou tekutinu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Nurofen Rapid 400 mg Capsules se používá u mírných až středně silných bolestí jako jsou bolesti hlavy včetně migrény, bolesti zad, bolesti při menstruaci, bolesti zubů, bolesti při distorzi kloubů a zhmoždění pohybového aparátu, neuralgie a revmatické bolesti.

Přípravek Nurofen Rapid 400 mg Capsules rovněž ztišuje bolesti a potlačuje horečku provázející chřipku a záněty horních cest dýchacích

Je určen pro dospělé a mladistvé starší 12 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a mladiství nad 12 let:

Počáteční dávka je obvykle 1 tobolka (400 mg), dále se v případě potřeby podává 1 tobolka každé 4 hodiny. Maximální dávka jsou 3 tobolky (tj. 1200 mg) v průběhu 24 hodin.

Starší pacienti: není potřebné upravovat dávkování.

Pacienti se sníženou funkcí jater a/nebo ledvin: není potřebné upravovat dávkování.

Přípravek je určen pro perorální a krátkodobé užívání. Objeví-li se gastrointestinální obtíže, doporučuje se podat tobolky s malým množstvím potravy.

Pro zmírnění příznaků by se měla užívat co nejnižší účinná dávka po co nejkratší možnou dobu.

Pokud je třeba užívat přípravek déle než 7 dní, měl by se pacient poradit s lékařem.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou. Nesmí se žvýkat.

Děti do 12 let:

Přípravek není vhodný pro použití u dětí mladších než 12 let. Pro tuto věkovou kategorii, existují jiné vhodné formy a síly ibuprofenu.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersensitivita na ibuprofen 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 nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed /hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- závažná porucha funkce jater nebo ledvin;
- závažné srdeční selhání.
- 3. trimestr gravidity (viz též bod 4.6)

### **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků (viz GIT a kardiovaskulární riziko níže).

Přípravek Nurofen Rapid 400 mg Capsules by neměl být podáván společně s jinými nesteroidními antirevmatiky včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy.

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.

#### **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).

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 kdykoliv během léčby, s varujícími příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod.

Riziko vzniku gastrointestinálního krvácení, ulcerace či perforace se zvyšuje:

- se stoupající dávkou;
- u pacientů s anamnézou vředové choroby, a to především v tom případě, pokud byla vředová choroba komplikována krvácením nebo perforací.
- u starších pacientů;
- u pacientů, kteří užívají látky zvyšující riziko vzniku vředové choroby nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulacia (např. warfarin), selektivní inhibitory vychytávání serotoninu nebo destičkové inhibitory (kyselina acetylsalicylová). Těmto pacientům by měla být věnována zvláštní pozornost.

U pacientů s anamnézou vředové choroby a u starších pacientů by měla být léčba zahájena co nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů vyžadujících současnou terapii nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové nebo jiných látek zvyšujících gastrointestinální riziko by mělo být zváženo podání protektivní terapie (např. misoprostolem nebo inhibitory protonové pumpy). Tito pacienti by měli být také poučeni, že je nezbytně nutné hlásit jakékoli nezvyklé abdominální příznaky (především gastrointestinální krvácení), a to zvláště v počátečních stádiích terapie.

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

**Pokud se během léčby přípravkem Nurofen Rapid 400 mg Capsules objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.**

Zvláštní opatrnosti je třeba u pacientů:

- se systémovým onemocněním lupus erythematosus a se smíšenou chorobou pojivové tkáně (viz bod 4.8);
- se sníženou funkcí ledvin;
- s dysfunkcí jater;
- s anamnézou chronického zánětlivého střevního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může léčbou nesteroidními antirevmatiky zhoršit (viz bod 4.8);
- s poruchou krevní srážlivosti;
- s bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním, případně s těmito onemocněními v anamnéze, protože u těchto pacientů může dojít ke vzniku bronchospazmu.

Při terapii nesteroidními antirevmatiky byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce včetně exfoliativní dermatitidy, Stevens-Johnsova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Některé z nich byly smrtelné. Nejvyšší riziko vzniku těchto reakcí je na začátku léčby, většina z nich se objevila v průběhu prvního měsíce terapie. Nesteroidní antirevmatikum by mělo být vysazeno při prvním objevení vyrážky, mukózních lézí a/nebo jiných známek přecitlivělosti.

Objeví-li se poruchy vizu, zastřené vidění, skotomy, poruchy barvocitu, je třeba přerušit léčbu. Terapii je nutné rovněž vysadit, přetrvává-li zhoršení jaterních funkcí nebo objeví-li se klinické příznaky hepatopatie.

Existují důkazy, že léčivé přípravky, které inhibují cyklooxygenázu/prostaglandinové syntézy mohou způsobit poruchu fertility u žen v důsledku ovlivnění ovulace. Tento jev je reverzibilní po ukončení terapie.

Přípravek obsahuje azobarvivo červeň ponceau, které může způsobit alergickou reakci včetně záchvatu průduškového astmatu. Alergická reakce je častější u pacientů se známou přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou. Přípravek obsahuje sorbitol, pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ibuprofen (podobně jako jiná NSAID) by měl být užíván opatrně v kombinaci s:

- kyselinou acetylsalicylovou, ostatními nesteroidními antirevmatiky a glukokortikoidy – současné podávání zvyšuje riziko gastrointestinálních ulcerací (viz bod 4.4); Při současné aplikaci s kyselinou acetylsalicylovou může dojít ke snížení antiagregačního účinku kyseliny acetylsalicylové.
- diuretiky a antihypertenzivy – ibuprofen, stejně jako ostatní NSAID, může snížit jejich účinnost; současné podávání kaliumšetřících diuretik může vést k hyperkalémii;
- probenecidem a sulfapyrazonem – ibuprofen snižuje jejich urikosurický účinek.
- antikoagulancii – účinek antikoagulancií, např. warfarinu, může být zvýšen současným podáváním nesteroidních antirevmatik;
- s antiagregačními látkami a SSRI – současné podávání zvyšuje riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4);
- lithiem – souběžným podáním s ibuprofenem dochází k zvýšení jejich plasmatických hladin;
- metotrexátem - souběžným podáním s ibuprofenem dochází k zvýšení jejich hladin a tím i jejich toxicity;
- zidovudinem – existuje nebezpečí výskytu hemartróz a hematomu u HIV+ hemofiliků užívajících ibuprofen v kombinaci s zidovudinem.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může v případě současného užití s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové inhibovat její účinek na agregaci destiček. Avšak omezenost těchto údajů a neurčitost extrapolace podmínek „*ex vivo*“ do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a není pravděpodobný ani klinicky významný účinek při jeho příležitostném užití (viz bod 5.1).

#### **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 ibuprofen 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),
- -riziku renální dysfunkce, která může progredovat v renální selhání s oligohydroanmionem,

matku a novorozence na konci těhotenství:

- potenciálnímu prodloužení krvácení
- riziku inhibice děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení porodu.

Proto je ibuprofen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou v malých koncentracích přecházet do mateřského mléka. 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**

Nurofen Rapid 400 mg Capsules nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální.

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).

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

Následující přehled zahrnuje ty nežádoucí účinky, které byly pozorovány u ibuprofenu při krátkodobé léčbě mírných až středně silných bolestí a horečky. Při léčbě jiných potíží nebo při dlouhodobé léčbě se mohou vyskytnout i další nežádoucí účinky.

### **Gastrointestinální poruchy**

Méně časté (>1/1 000, <1/100):

- gastrointestinální potíže, jako například dyspepsie, bolesti břicha a nausea.

Vzácné (>1/10 000, <1/1 000):

- průjem, nadýmání, zácpa a zvracení.

Velmi vzácné (<1/10 000):

- meléna, hemateméza, ulcerativní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4)
- peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, které mohou být fatální, zejména u starších osob (viz. bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida.

### **Poruchy nervového systému**

Méně časté (>1/1 000, <1/100):

- bolesti hlavy.

### **Poruchy ledvin a močových cest**

Velmi vzácné (<1/10 000):

- snížení vylučování moči, možnost vzniku otoků; možnost akutního selhání ledvin.
- papilární nekróza, zvláště při dlouhodobém užívání.
- zvýšení hladiny močoviny v plasmě.

### **Poruchy jater a žlučových cest**

Velmi vzácné (<1/10 000):

- poruchy funkce jater, zvláště při dlouhodobém užívání.

### **Poruchy krve a lymfatického systému**

Velmi vzácné (<1/10 000):

- poruchy krvetvorby (anémie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza). První příznaky: horečka, bolesti v krku, vředy na povrchu úst, příznaky podobné chřipce, stav celkového vyčerpání, krvácení z nosu a kůže.

### **Poruchy kůže a podkoží**

Velmi vzácné (<1/10 000):

- závažné formy kožních reakcí jako erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

### **Poruchy imunitního systému**

#### Velmi vzácné (<1/10 000):

- u pacientů se stávajícím autoimunitním onemocněním (systémový lupus erythematosus, smíšená kolagenóza) byly v jednotlivých případech zaznamenány během léčby ibuprofenem případy aseptické meningitidy s těmito příznaky: ztuhlost krku, bolesti hlavy, nevolnost, zvracení, horečka nebo dezorientace.

### **Srdeční a cévní poruchy:**

#### Velmi vzácné (<1/10 000):

- otoky, hypertenze, srdeční selhání byly hlášeny v souvislosti s podáváním nesteroidních antirevmatik ve vyšších dávkách..

### **Celkové a jinde nezařazené poruchy a reakce po podání**

#### Méně časté (>1/1 000, <1/100):

- alergické reakce spojené s kopřivkou a svěděním.

#### Velmi vzácné (<1/10 000):

- závažné alergické reakce s následujícími příznaky: otoky obličeje, jazyka a hrtanu, dušnost, tachykardie, snížení krevního tlaku a těžký šok.
- exacerbace astmatu.

## **4.9 Předávkování**

### a) Příznaky předávkování

Symptomy předávkování zahrnují nauzeu, zvracení, bolesti břicha, bolesti hlavy, závratě, ospalost, nystagmus, zastřené vidění, tinnitus, vzácně hypotenzi, metabolickou acidózu, selhání ledvin a velice vzácně ztrátu vědomí.

### b) Léčba předávkování

Léčba je symptomatická, specifické antidotum není známo.

U akutního předávkování se obvykle co nejdříve provede výplach žaludku s podáním aktivního uhlí a projímadla nebo se vyvolá dávicí reflex. Terapie podpurná a symptomatická spočívá v kontrole a úpravě bilance tekutin a elektrolytů, udržování funkcí respiračních a kardiovaskulárních. Při křečích je možno podat diazepam, při hypotenzi plasmaexpandy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidní antiflogistikum, analgetikum, antipyretikum

ATC skupina: M01AE 01

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové, má analgetické, antipyretické a protizánětlivé vlastnosti. 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 snižuje citlivost cév vůči bradykininu a histaminu, ovlivňuje produkci lymfokinů v T lymfocytech a potlačuje vazodilataci. Tlumí též agregaci krevních destiček.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen při současném podání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové inhibuje její účinek na agregaci destiček. V jedné studii, kdy byla jednotlivá dávka ibuprofenu podána 8 hodin před podáním kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg) nebo 30 minut po jejím podání, došlo ke snížení účinku ASA na tvorbu tromboxanu nebo došlo k agregaci trombocytů. Avšak omezenost těchto údajů a neurčitost extrapolace podmínek „ex vivo“ do klinické praxe znamená, že nelze zaujmout jednoznačné stanovisko pro pravidelné užívání ibuprofenu a není pravděpodobný ani klinicky významný účinek při jeho příležitostném užití.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Ibuprofen se po perorálním podání rychle vstřebává z gastrointestinálního traktu, váže se na plazmatické proteiny a proniká do synoviální tekutiny.

Každá želatinová tobolka přípravku Nurofen Rapid 400 mg Capsules obsahuje 400 mg ibuprofenu rozpuštěného v hydrofilním rozpouštědle. V žaludeční šťávě se tobolka rozpadá, uvolňuje se rozpuštěný ibuprofen, který se vstřebává do plazmy.

Průměrné plazmatické koncentrace ibuprofenu je u přípravku Nurofen Rapid 400 mg Capsules dosaženo přibližně za 30 minut po podání. Průměrné plazmatické koncentrace po užití tablet ibuprofenu je dosaženo přibližně za 1-2 hodiny. Přímé porovnání farmakokinetiky ibuprofenu v dávce 400 mg ve formě tobolek a ibuprofenu v dávce 2x200 mg ve formě tablet ukázalo, že u ibuprofenu v tobolkách bylo průměrné plazmatické koncentrace dosaženo více než dvakrát rychleji (32,5 min) než u ibuprofenu uvolněného z tablet (90 min). Podání přípravku s jídlem může prodloužit časový interval nutný k dosažení maximální plazmatické koncentrace.

Biotransformace

Ibuprofen se metabolizuje v játrech na dva inaktivní metabolity, které se spolu s nemetabolizovaným ibuprofenem vylučují ledvinami buď samostatně nebo ve formě konjugátů. Vylučování ledvinami je rychlé a úplné.

Eliminace

Eliminační poločas ibuprofenu je asi 2 hodiny.

U starších osob nebyly pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ibuprofenu.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxicita ibuprofenu se v experimentech na zvířecích modelech projevovala lézemi a ulcerací gastrointestinálního traktu. Ibuprofen nevykázal mutagenní potenciál in vitro a nebyl shledán jako karcinogenní pro potkany a myši. V experimentálních studiích bylo prokázáno, že



ibuprofen prochází placentární bariérou, neexistují však žádné důkazy o jeho teratogenním působení.

## **6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

makrogol 600, roztok hydroxidu draselného 50%, želatina, dehydratovaný sorbitol, čistěná voda, oxid titaničitý, ponceau 4R, lecithin, střední nasycené triacylglyceroly, bílý inkoust

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňují se.

### **6.3. Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Druh obalu:

PVC/PVdC/AL průhledný blistr, krabička

PVC/PVdC/AL neprůhledný blistr, krabička

PVC/PE/PVdC/AL průhledný blistr, krabička

PVC/PE/PVdC/AL neprůhledný blistr, krabička

Velikost balení:

10, 12, 20, 24 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6. Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Slough, Velká Británie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

29/158/08-C

**9. DATUM PRNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16.4.2008

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

13.10.2010