

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibubel 20 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 mililiter peroralne suspenzije vsebuje 20 mg ibuprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

15 ml peroralne suspenzije vsebuje 1,187 mmol (ali 27,285 mg) natrija.

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 0,066 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Peroralna suspenzija je bele barve, z okusom marakuje in pomaranče.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ibubel se uporablja za:

- za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje povišane telesne temperature,
- za kratkotrajno zdravljenje blage do srednje močne bolečine različnega izvora, kot je bolečina pri izraščanju zob, zobobol, bolečine v ušesih, glavobol, bolečine ob vnetem grlu, izvini in izpahi.

Zdravilo Ibubel je namenjeno za uporabo pri otrocih, v starosti od 6 mesecev do 12 let in hkrati s telesno maso 6 kg ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni dnevni odmerek ibuprofena pri otrocih je 20 mg/kg telesne mase, razdeljen na več odmerkov.

Pri določitvi odmerka zdravila Ibubel je treba upoštevati telesno maso otroka.

Priporočeni odmerki zdravila Ibubel za otroke, v starosti od 6 mesecev do 12 let			
starost (meseči/leta)	telesna masa (kg)	volumen suspenzije (ml)	posamezni odmerek ibuprofena (mg)
6-11 mesecev	6-8	2,5-3,75	50-75
1-2 leti	9-10	2,5-3,75	50-75
2-3 leti	11-16	3,75-5,0	75-100
4-5 let	17-21	5,0-6,25	100-125
6-8 let	22-27	6,25-7,5	125-150

Priporočeni odmerki zdravila Ibubel za otroke, v starosti od 6 mesecev do 12 let			
starost (meseči/leta)	telesna masa (kg)	volumen suspenzije (ml)	posamezni odmerek ibuprofena (mg)
9-10 let	28-32	7,5-10,0	150-200
11-12 let	33-43	10,0-15,0	200-300

Zdravilo Ibubel se lahko uporabi največ 3- 4-krat na dan, pri otrocih v starosti 6 do 12 mesecev pa 3-krat na dan. Med posamezni odmerki mora biti vsaj 6 do 8 ur presledka.

Če se v 3 dneh simptomi ne izboljšajo ali se poslabšajo oz. pojavijo novi ali jemanje tega zdravila ne zniža povišane telesne temperature, je potrebno poiskati nasvet zdravnika, ki presodi o primernosti nadaljnjega zdravljenja.

Povišana telesna temperatura po cepljenju

Priporočeni odmerek je 2,5 ml peroralne suspenzije (50 mg ibuprofena). Če je treba, se po 6 urah odmerek ponovi. Več kot dveh odmerkov zdravila Ibubel v 24 urah se ne priporoča. Če povišana temperatura vztraja več kot 24 ur, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Bolniki z blago ali zmerno okvaro ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati (za bolnike s hudo okvaro ledvic glejte poglavje 4.3).

Bolniki z blago ali zmerno okvaro jeter:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter odmerka ni treba prilagajati (za bolnike s hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Pred uporabo je treba steklenico z zdravilom dobro pretresti.

Za lažje in bolj natančno odmerjanje zdravila Ibubel je priložena brizga z merilno skalo.

Zdravilo se lahko jemlje skupaj s hrano ali po obroku hrane, z veliko tekočine. S tem se zmanjša možnost nastanka prebavnih težav.

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z najkrajšo potrebno uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka, ki še zadostuje za nadzor simptomov (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Ibubel je kontraindicirano pri:

- bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikih z znano preobčutljivostjo na salicilate ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (pri bolnikih, ki so imeli napad astme, bronhospazma in angioedema, urtikarijo ali rinitisa po uporabi katerega izmed teh zdravil, obstaja povečana nevarnost alergične reakcije zaradi navzkrižne preobčutljivosti za ta zdravila),
- bolnikih z aktivno ali domnevno želodčno razjedo/krvavitvijo ali ponavljajočo želodčno razjedo/krvavitvijo v anamnezi (dve ali več izrazitih epizod dokazane razjede ali krvavitve),
- bolnikih s krvavitvijo v prebavilih ali perforacijo v anamnezi, ki sta povezani s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (v nadaljevanju NSAID),
- hudem srčnem popuščanju hudi okvari jeter in hudi okvari ledvic (glejte poglavje 4.4),
- nosečnicah v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6),

- bolnikov z nepojasnjeno motnjo hematopoeze,
- bolnikov z možgansko krvavitvijo ali drugo aktivno hemoragično motnjo
- otrocih, lažjih od 6 kg.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Če pride med uporabo ibuprofena do alergične reakcije, je potrebno takoj prenehati z uporabo zdravila.

Uporabi zdravila Ibubel skupaj z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je pogostnost pojavljanja neželenih reakcij na NSAID, še posebej krvavitev v prebavilih in perforacij, ki so lahko smrtne, povečana (glejte poglavje 4.2).

Dolgotrajno zdravljenje ni priporočljivo, če pa je zdravljenje s temi zdravili potrebno, moramo bolnikovo zdravstveno stanje redno spremljati.

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih

Pri uporabi vseh NSAID so poročali o pojavu krvavitev v prebavilih, pojavu razjed ali perforacij, ki so lahko smrtne. Pojavile so se kadarkoli med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodnih resnih neželenih učinkov v prebavilih v anamnezi.

Tveganje za pojav krvavitev v prebavilih, razjed ali perforacij, se pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje s povečanjem odmerkov NSAID, še zlasti, če je pri tem prisotna tudi krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3) in pri starejših bolnikih.

Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim razpoložljivim odmerkom in v poštev pride kombinirano zdravljenje z zaščitnimi sredstvi (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno nizkoodmerno zdravljenje z acetilsalicilno kislino ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki (še zlasti starostniki) z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih morajo zdravnika obvestiti o vseh neobičajnih trebušnih simptomih, še posebej pa o krvavitvi iz prebavil, predvsem v začetnem obdobju zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki povečajo tveganje za razjedo ali krvavitev, npr. s peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulantami kot je varfarin, selektivnimi zaviralci privzema serotonina ali antiagregacijskimi zdravili kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se jim stanje lahko poslabša (glejte poglavje 4.8).

Kadar pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Ibubel, pride do krvavitve ali razjede v prebavilih, je treba z zdravljenjem prenehati.

Nevarnost pojava hudih neželenih učinkov na prebavilih je večja pri bolnikih, ki jemljejo velike odmerke ibuprofena daljše časovno obdobje.

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi NSAID so poročali o zadrževanju tekočin, visokem krvnem tlaku in edemu, zato je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali s farmacevtom) pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali srčnim popuščanjem.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Skupne epidemiološke študije ne kažejo povečanega tveganja miokardnega infarkta pri uporabi majhnih odmerkov ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan).

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni ustrezno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z ibuprofenom le po skrbni presoji. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Ibubel, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je bil opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki se pojavijo sekundarno po alergijski ali preobčutljivostni reakciji, povezani z zožitvijo koronarnih arterij, kar lahko privede do miokardnega infarkta.

Učinki na ledvice

Pri dolgotrajnem zdravljenju lahko ibuprofen povzroči akutni intersticijski nefritis s hematurijo in proteinurijo, v posameznih primerih tudi nefrotski sindrom. Pri bolnikih z zmanjšano prekrvavitvijo ledvic (dehidrirani bolniki, bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic, srca ali jeter, bolniki, ki uporabljajo diuretike in zaviralce ACE, osebe starejše od 65 let) obstaja nevarnost okvare ledvic, saj ibuprofen lahko zmanjša izločanje prostaglandinov, ki pospešujejo prekrvavljenost ledvic. Večina ibuprofena se izloči skozi ledvice, zato je potrebno redno kontrolirati bolnike z zmanjšanim delovanjem ledvic ter jim po potrebi zmanjšati priporočeni dnevni odmerek zdravila, da bi se izognili njegovemu kopičenju.

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

V zvezi z uporabo ibuprofena (glejte poglavje 4.8) so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR–severe cutaneous adverse reactions), vključno z eksfoliativnim dermatitisom, multifornim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko nevarni ali usodni. Večina teh reakcij se je pojavila v prvem mesecu. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z ibuprofenom nemudoma ukiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

Sistemski eritematozni lupus in druge bolezni vezivnega tkiva

Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in podobnimi boleznimi vezivnega tkiva obstaja večje tveganje za nastanek aseptičnega meningitisa (glejte poglavje 4.8).

Aseptični meningitis

V redkih primerih so poročali o pojavu aseptičnega meningitisa pri bolnikih, zdravljenih z ibuprofenom. Čeprav obstaja več možnosti, da nastopi pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in podobnimi boleznimi vezivnega tkiva, so o njem poročali tudi pri bolnikih brez teh kroničnih bolezni.

Hematološki učinki

Ibuprofen, kot vsa NSAID, lahko vpliva na agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve pri zdravih osebah. Uporabljamo ga previdno pri bolnikih z motnjami pri strjevanju krvi in pri bolnikih, ki se zdravijo z antikoagulanti.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Ibubel lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo Ibubel daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

Zmanjšana plodnost žensk

Nekatere ugotovitve kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo (sintezo prostaglandinov), vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost pri ženskah. Učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

Motnje vida

Pri bolnikih, ki uporabljajo ibuprofen, se lahko pojavijo motnje vida (zmanjšana ostrina, skotom, zmanjšana sposobnost razlikovanja barv). V takšnih primerih je treba takoj prekiniti zdravljenje z ibuprofenom in bolnika napotiti na specialistični pregled.

Pediatrična populacija

Pri dehidriranih otrocih obstaja tveganje za pojav ledvične okvare.

Posebna opozorila o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 27,285 mg natrija na odmerek 15 ml, kar je enako 1,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količino sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasna uporaba ibuprofena in določenih zdravil lahko pripelje do neželenih interakcij:

- **antihipertenzivi** (zaviralci angiotenzinske konvertaze) – antihipertenzivni učinek teh zdravil se lahko zmanjša
- **diuretiki** (npr. furosemid, tiazidni diuretiki) diuretično delovanje teh zdravil se lahko zmanjša; diuretiki lahko povečajo tveganje za nastanek nefrotoksičnosti ibuprofena
- **kardiotonični glikozidi** - NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo stopnjo glomerularne filtracije in zvišajo raven kardiotoničnih glikozidov v plazmi
- **litij** - ibuprofen lahko poveča koncentracijo litija v plazmi in zmanjša ledvični očistek litija
- **metotreksat** - ibuprofen lahko zmanjša izločanje metotreksata in poveča njegovo toksičnost
- **nesteroidna protivnetna zdravila** (ketoprofen, diklofenak, naproksen in drugi) - sočasna uporaba ibuprofena in drugih NSAID ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za nastanek neželenih učinkov na prebavilih (krvavitev, ulceracije) (glejte poglavje 4.4). Sočasna uporaba lahko povzroči spremembe farmakokinetičnih parametrov teh zdravil (vezava na plazemske beljakovine, biološka uporabnost, koncentracija v serumu, ledvični očistek), kar poveča tveganje za nastanek neželenih učinkov
- **antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI):** povečano tveganje za krvavitev iz prebavil (glejte poglavje 4.4)
- **antikoagulant** (npr. varfarin) – ibuprofen lahko poveča učinek antikoagulantov (glejte poglavje 4.4)
- **peroralni kortikosteroidi** - ibuprofen lahko poveča tveganje za nastanek razjed ali krvavitev iz prebavil (glejte poglavje 4.4)

- **acetilsalicilna kislina** - eksperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji ex vivo podatkov na klinične primere, zanesljivi zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni (glejte poglavje 5.1)
- **ciklosporin** – sočasna uporaba ibuprofena poveča tveganje za nefrotoksičnost
- **kinolonski antibiotiki** - sočasno jemanje ibuprofena poveča tveganje za nastanek konvulzij. Možnost pojava konvulzij je majhna, pri bolnikih z epilepsijo pa lahko večja.
- **mifepriston** - sočasna uporaba NSAID lahko zmanjša terapevtski učinek mifepristona, zato jih moramo jemati vsaj 8 do 12 dni po prejemu zadnjega odmerka mifepristona
- **aminoglikozidi** – zmanjšano delovanje ledvic pri občutljivih osebah zniža izločanje aminoglikozidov, kar vodi do zvišanja njihovih plazemskih koncentracij
- **probenecid** – počasnejši metabolizem in zmanjšano izločanje NSAID in njihovih presnovkov
- **antidiabetiki** – NSAID upočasnijo metabolizem sulfonamidov, podaljšajo razpolovni čas in povečajo tveganje za nastanek hipoglikemije
- **antikonvulzivi** (npr. fenitoin) – ibuprofen vpliva na metabolizem fenitoina in lahko poveča njegovo koncentracijo v plazmi
- **takrolimus** – sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost
- **zidovudin** - sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za hematološko toksičnost (dokazane hemartroze in hematomi pri HIV pozitivnih bolnikih s hemofilijo)
- **Ginkgo biloba** - sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za nastanek krvavitev

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1% na približno 1,5%. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba ibuprofena povzroči oligohidramniji zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ibuprofena ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim bolj kratkotrajno.

Po večdnevni izpostavljenosti ibuprofenu od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z ibuprofenom ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- motnje delovanja ledvic (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:

- podaljšan čas krvavitve zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih
- zavrtje krčenja maternice s posledično zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Ibuprofen je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran.

Dojenje

Raziskave opravljene na doječih materah, ki so uporabljale 400 mg ibuprofena 4-krat na dan, niso dokazale prisotnosti ibuprofena v mleku, čeprav uporabljene metode pokažejo prisotnost snovi že pri koncentraciji 1 µg/ml. Zaradi svojih farmakokinetičnih lastnosti (v materinem mleku je prisoten v nezaznavnih količinah, ima kratko razpolovno dobo in se metabolizira v inaktivne metabolite) se ibuprofen lahko relativno varno uporablja pri zdravljenju doječih mater.

Plodnost

Nekatere ugotovitve kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo (sintezo prostaglandinov), vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost pri ženskah. Učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Nekateri neželeni učinki, kot so omotica, zaspanost, utrujenost, motnje vida, se lahko pojavijo po jemanju NSAID. V tem primeru ne bi smeli voziti in upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Ibubel, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Seznam neželenih učinkov vključuje vse znane neželene učinke, povezane z zdravljenjem z ibuprofenom, vključno s tistimi pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki so se zdravili dalj časa in z velikimi odmerki. Neželeni učinki so odvisni od velikosti odmerka in se med posamezniki razlikujejo.

Bolezni prebavil

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki so bili povezani s prebavili. Pojavijo se lahko peptične razjede, predrtja ali krvavitve v prebavilih, ki so lahko včasih tudi usodne, še posebej pri starejših (glejte poglavje 4.4). Po uporabi ibuprofena so poročali o navzeji, bruhanju, driski, napenjanju, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu in poslabšanju kolitisa ter Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje so poročali o pojavu gastritisa.

pogosti: piroza, driska, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, flatulenca, zaprtost, manjše krvavitve iz prebavil, ki lahko izjemoma povzročijo anemijo.

občasni: gastritis, razjeda na želodcu ali na dvanajstniku lahko s krvavitvami in predrtjem, ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4)

zelo redki: ezofagitis, pankreatitis, tvorba črevesnih struktur, podobnih diafragmi

Bolezni živčevja

občasni: glavobol, vrtoglavica, nespečnost, vznemirjenost, razdražljivost ali utrujenost

Bolezni sečil

občasni: okvara ledvic, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, ledvična odpoved

zelo redki: poškodba ledvičnega tkiva (papilarna nekroza), še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, povečana koncentracija sečne kisline v krvnem serumu.

Žilne bolezni

zelo redki: arterijska hipertenzija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

zelo redki: motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza).

Prvi znaki so lahko: povišana telesna temperatura, vneto grlo, površinske lezije v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, krvavitve iz nosu in krvavitve v koži ali v podkožju.

Psihiatrične motnje

zelo redki: psihotične reakcije, depresija

Srčne bolezni

zelo redki: palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg na dan) pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganja za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

neznana pogostnost: Kounisov sindrom

Očesne bolezni

občasni: motnje vida (zamegljen vid ali/in zmanjšana ostrina vida, skotom in/ali spremembe barvnega vida), ambliopija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

redki: tinitus

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

zelo redki: okvara jeter, poškodba jeter, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, odpoved jeter, akutni hepatitis

Bolezni kože in podkožja

zelo redki: hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multififormnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo), hude okužbe kože s komplikacijami na mehkem tkivu v primeru okužbe z virusom varicella (glejte tudi Infekcijske in parazitske bolezni)

neznana pogostnost: reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivnostne reakcije

Bolezni imunskega sistema

občasni: preobčutljivostne reakcije s kožnimi izpuščaji in srbenjem, poslabšanje astme, napadi astme (možen je padec krvnega tlaka)

zelo redki: hude splošne preobčutljivostne reakcije, ki se lahko kažejo z obraznim edemom, otekanjem jezika, otekanjem grla s konstrikcijo dihalnih poti, dihalno stisko, hitrim bitjem srca, padcem krvnega tlaka

vse do življenjsko ogrožajočega šoka.

*Infekcijske in parazitske bolezni
zelo redki:*

- poslabšanje z okužbo povezanih vnetij (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), hkrati z uporabo NSAID. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.
- simptomi aseptičnega meningitisa z otrplostjo vratu, glavobolom, navzejo, bruhanjem, povišano telesno temperaturo ali motnjo zavesti. Bolniki z avtoimunimi boleznimi (sistemski eritematozni lupus, mešana bolezen vezivnega tkiva) so k temu bolj nagnjeni.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinične izkušnje kažejo, da je večina primerov prekomernega odmerjanja brez simptomov.

Najpogosteje so poročali o simptomih blage toksičnosti, ki vključujejo bolečino v trebuhu, navzejo, bruhanje, omotičnost, letargijo, somnolenco, glavobol, tinitus in ataksijo. Zmerni do resnejši simptomi so bili: apneja (pri majhnih otrocih), metabolna acidoza, koma, krči, krvavitve iz prebavil, driska, akutna ledvična odpoved, poškodba jeter, hipotenzija, hipotermija in zelo redko izguba zavesti. Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja:

Ni specifičnega antidota za uporabo v primerih akutnega prekomernega odmerjanja, zato se uporablja podporno zdravljenje:

- bolniku moramo izprazniti želodec, tako da izzovemo bruhanje ali pa mu izperemo želodec (čeprav je 1 uro po zaužitju v želodcu zelo majhna količina ibuprofena);
- bazičnost urina in pospeševanje diureze lahko deluje pozitivno, saj je ibuprofen kislina in se izloča skozi ledvice;
- uporaba aktivnega oglja lahko zmanjša absorpcijo ibuprofena;
- običajni postopki za ohranjanje normalnih funkcij organizma.

Ibuprofen se ne izloči z dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01.

Ibuprofen je derivat propionske kisline in je nesteroidno protivnetno zdravilo z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim učinkom. Delovanje ibuprofena najverjetneje nastane zaradi inhibicije aktivnosti encima ciklooksigenaze, kar zmanjša sintezo prekursorja prostaglandina in tromboksana iz arahidonske kisline. V delovanje teh zdravil so najverjetneje vključeni tudi drugi mehanizmi, kot so inhibicija lipooksigenaze, sproščanja lizosomskih encimov in agregacija nevtrofilcev.

Ekperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V eni študiji so pri osebi, ki je prejela 400 mg ibuprofena v enkratnem odmerku 8 ur pred ali 30 minut po prejemu acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (v odmerku 81 mg), zabeležili zmanjšan učinek acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji ex vivo podatkov na klinične primere, zanesljivi zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni.

Analgetično delovanje ibuprofena

Ibuprofen blokira nastajanje bolečinskih dražljajev s perifernim delovanjem, ki zajema zmanjšanje aktivnosti prostaglandinov ter najverjetneje inhibiranje sinteze in/ali delovanja drugih substanc, ki vzdražijo bolečinske receptorje po mehanični ali kemični poti.

Protivnetno delovanje ibuprofena

Na vneto tkivo najverjetneje deluje z zmanjšanjem aktivnosti prostaglandinov ter z inhibiranjem sinteze in/ali delovanja drugih lokalnih vnetnih mediatorjev. Poleg tega najverjetneje inhibira tudi migracijo levkocitov, izločanje in/ali delovanje lizosomskih encimov ter vpliva na druge celične in imunske mehanizme v vezivnem tkivu.

Antipiretično delovanje ibuprofena

Najverjetneje deluje na center za regulacijo temperature v hipotalamusu, kjer zmanjša aktivnost prostaglandinov, kar povzroči periferno vazodilatacijo, poveča se prekrvavljenost kože in potenje, kar ima za posledico znižanje telesne temperature.

Delovanje ibuprofena pri dismenoreji

Ibuprofen inhibira sintezo in aktivnost intrauterinih prostaglandinov (najverjetneje so le-ti odgovorni za bolečino in druge težave, ki se javljajo pri primarni dismenoreji), kar ima za posledico zmanjšanje kontraktilnosti uterusa in uterinega tlaka ter zvečanje uterine perfuzije, s tem lajša bolečino, nastalo zaradi spazmov in ishemije. Prav tako lahko ibuprofen lajša tudi nekatere simptome dismenoreje, kot so: glavobol, slabost in bruhanje, ki so lahko povezani s povečano sintezo prostaglandinov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ibuprofen hitro absorbira in sicer več kot 80% odmerka. Najvišjo plazemsko koncentracijo doseže po eni uri. Raziskave niso pokazale razlike v absorpciji zdravila, če ga vzamemo na tešče ali po jedi. Če ga zaužijemo s hrano, so najvišje plazemske koncentracije nekoliko nižje (do 30%), čas, potreben za doseganje te koncentracije, pa je nekoliko krajši (do 30 minut), čeprav se skupna absorpcija ibuprofena ne spremeni. Raziskave biološke uporabnosti so prav tako pokazale, da se absorpcija ibuprofena ne spremeni, če zdravilo uporabimo sočasno z antacidi, ki vsebujejo aluminijev in magnezijev hidroksid. Pri uporabi odmerka, manjšega od 10 mg/kg, se pokaže odvisnost med uporabljenim zdravilom in stopnjo znižanja telesne temperature, ki je največja po 2-4 urah po uporabi.

Porazdelitev

Več kot 99% ibuprofena se veže na plazemske beljakovine. Navidezni volumen porazdelitve znaša $0,15 \pm 0,02$ l/kg.

Biotransformacija

Ibuprofen se hitro presnavlja v jetrih in se izloča preko ledvic. Razpolovni čas ibuprofena znaša 1,8-2 uri.

Izločanje

Raziskave so pokazale, da se v 24 urah izloči okoli 45-79% peroralnega odmerka zdravila, zlasti v obliki metabolitov. Približno 1% ibuprofena se izloča z urinom v nespremenjeni obliki, 14% pa kot konjugirani ibuprofen.

Bolniki z okvaro ledvic

Večina bolnikov z motnjami v delovanju ledvic ima povišane serumske koncentracije ibuprofena in višji AUC. Manjši očistek ibuprofena se pojavlja pri zmanjšani ledvični funkciji. Izločanje ibuprofena je lahko odvisno od izločanja konjugiranih metabolitov z urinom. Pri teh bolnikih se ibuprofen manj veže na plazemske proteine. Med hemodializo se koncentracija ibuprofena v krvi ne spremeni.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih s cirozo jeter je razpolovni čas ibuprofena daljši (1,85 ur). AUC je večja, ker je pri teh bolnikih biorazpoložljivost ibuprofena večja za 52-odstotkov. Pri bolnikih z alkoholno boleznijo jeter je farmakokinetika minimalno spremenjena. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšano jetrno funkcijo je absorpcija ibuprofena lahko odložena, serumska koncentracija in izločanje pa rahlo spremenjena.

Starejši bolniki (65 let in več)

Vzporedne raziskave so pokazale, da pri starejših bolnikih sprememba farmakokinetičnih parametrov (npr. $T_{1/2}$) v primerjavi z mlajšo populacijo minimalno vpliva na farmakokinetiko ibuprofena.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ibuprofena pri otrocih ni odvisna od starosti otroka. Samo pri otrocih, mlajših od dveh let in pol, je očistek ibuprofena višji, zaradi povečanega volumna porazdelitve.

Pri ponovitvah odmerkov opazajo nekoliko višji delež ibuprofena v sinovialni tekočini kot pri odraslih osebah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Obsežne toksikološke študije s peroralno uporabo ibuprofena na miših in podganah so pokazale, da ibuprofen spada med blago toksične snovi (LD_{50} je višji kot 1 g/kg pri vseh poskusnih živalih).

Raziskave na podganjih samicah in samcih niso pokazale, da bi uporaba ibuprofena vplivala na zmanjšanje fertilitnosti. Večmesečne raziskave na miših in podganah niso pokazale večje frekvence nastanka tumorjev pri teh živalih.

Pojavnost malformacij se ni povečala pri potomstvu podgan in kuncev, ki so intrauterino dobivali ibuprofen v odmerkih, ki so bili enaki ali nekajkrat večji od tistih, ki se običajno uporabljajo pri ljudeh.

Po peroralni uporabi 6 mg/kg ibuprofena na podganji samici na koncu nosečnosti so se pokazali znaki toksičnega učinka, ki ga je imel ibuprofen na kardiovaskularni sistem potomstva.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev karmelozat (E466)

mikrokristalna celuloza (E460) in natrijev karmelozat (E466)

simetikon, 30 % emulzija

natrijev saharinat (E954)
natrijev ciklamat (E952)
dinatrijev edetat
natrijev benzoat (E211)
polisorbat 60 (E435)
glicerol (E422)
aroma pomaranče
aroma marakuje (vsebuje sorbitol (E420))
citronska kislina monohidrat (E330)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po prvem odprtju

6 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Posebna navodila za shranjevanje po prvem odprtju

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml steklenica iz rjavega stekla tipa III z za otroke varno zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE) z vložkom iz polietilena.

Za odmerjanje peroralne suspenzije je priložena brizga z merilnimi oznakami 1 ml; 1,25 ml; 2 ml; 2,5 ml; 3 ml; 3,75 ml; 4 ml in 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo steklenico z zdravilom dobro pretresite.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo, d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00755/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve 21. 9. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 26. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 3. 2024