

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

IBALGIN NEO 400 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ibuprofena (ki ustreza 683,246 mg ibuprofenijevega lizinata).

Pomožna snov z znanim učinkom: natrij.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5,43 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

IBALGIN NEO 400 mg filmsko obložene tablete: podolgovate bikonveksne filmsko obložene tablete roza barve, velikosti približno 19,1 x 9,1 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IBALGIN NEO je namenjeno simptomatskemu zdravljenju blage do zmerne akutne bolečine različnega izvora, kot so glavoboli (vključno s tenzijskim glavobolom in migrenskim glavobolom), zobobol, bolečina po izdrtju zoba (vključno s kirurško odstranitvijo impaktiranih (neizraslih) zob), bolečine v mišicah in dismenoreja.

Zdravilo IBALGIN NEO se uporablja tudi za simptomatsko zdravljenje zvišane telesne temperature.

Zdravilo je primerno za odrasle in mladostnike, težke 40 kg ali več (12 let in več).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### Odrasli in mladostniki, težki 40 kg ali več (12 let in več)

Začetni odmerek je 400 mg ibuprofena (ena tableta zdravila IBALGIN NEO, ki ustreza 684 mg ibuprofenijevega lizinata). Če je potrebno, se nato lahko vzame 400 mg ibuprofena (ena tableta zdravila IBALGIN NEO) vsakih 6 ur.

Presledek med dvema odmerkoma mora biti vsaj 6 ur.

Maksimalni dnevni odmerek za zdravilo brez recepta je 1200 mg ibuprofena (3 tablete zdravila IBALGIN NEO) v roku 24 ur.

Če je potrebno zdravilo pri odraslih uporabljati več kot 3 dni v primeru migrenskih glavobolov ali povišane telesne temperature, več kot 4 dni pri lajšanju bolečine ali če se simptomi poslabšajo, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.

Če je potrebno to zdravilo pri mladostnikih (starih 12 let in več) uporabljati več kot 3 dni ali če se simptomi poslabšajo, se je potrebno posvetovati z zdravnikom.

### Starejši

Pri starejših je odmerjanje enako kot pri odraslih, potrebna pa je večja previdnost (glejte poglavje 4.4).

### Otroci, težki do 40 kg (mlajši od 12 let)

Zdravilo IBALGIN NEO je kontraindicirano pri otrocih, težkih do 40 kg (mlajših od 12 let) zaradi jakosti enkratnega odmerka, glejte poglavje 4.3.

### Okvara jeter ali ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvične ali jetrne funkcije ni potrebno zmanjšati odmerka, vendar je potrebna večja previdnost (glej poglavje 4.4).

### Način uporabe

Tableto se lahko vzame s hrano ali brez nje. Če se jo vzame s hrano ali kmalu po jedi, se lahko zakasni začetek delovanja zdravila. Vendar pa jemanje tablete s hrano izboljša prenašanje zdravila in zmanjša verjetnost gastrointestinalnih težav.

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas, ki je potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z anamnezo preobčutljivostnih reakcij (npr. bronhospazem, astma, rinitis, angioedem ali urtikarija), ki so povezane z jemanjem acetilsalicilne kisline (ASA-acetylsalicylic acid) ali ostalih nesteroidnih antirevmatikov (NSAR).
- Anamneza gastrointestinalnih krvavitev ali perforacije, povezanih s predhodnim zdravljenjem z NSAR.
- Aktivna razjeda na želodcu ali dvanajstniku ali anamneza ponavljajočih se gastrointestinalnih razjed/krvavitev (dva ali več jasnih pojavov dokazane razjede ali krvavitve).
- Pri bolnikih z možganskimi ali drugimi aktivnimi krvavitvami.
- Motnje koagulacije krvi in hemopoeze.
- Huda srčna odpoved (stopnje IV po NYHA).
- Huda jetrna ali ledvična odpoved.
- Huda dehidracija (povzročena zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnega vnosa tekočin).
- Otroci, težki pod 40 kg (mlajši od 12 let).
- Tretje trimesečje nosečnosti.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas, ki je potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2 in gastrointestinalna in kardiovaskularna tveganja spodaj).

### Gastrointestinalna (GI) varnost:

Izogibati se je potrebno sočasni uporabi zdravila IBALGIN NEO in drugih NSAR, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2.

### Starejši:

Starejši bolniki imajo med zdravljenjem z NSAR večjo pogostnost neželenih učinkov, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.8).

#### Gastrointestinalne krvavitve, razjede in perforacije:

Med zdravljenjem z vsemi vrstami NSAR so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah ali perforacijah, lahko s smrtnim izidom, ki se lahko pojavijo kadarkoli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali anamneze resnih gastrointestinalnih dogodkov.

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve, razjede ali perforacije se s povečevanjem odmerkov NSAR pri bolnikih z anamnezo razjede povečuje, zlasti če je bil prisoten zaplet s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3). Tveganje se povečuje tudi pri starejših bolnikih. Bolniki z omenjenimi dejavniki tveganja morajo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom. Pri teh bolnikih in bolnikih, ki se sočasno zdravijo z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki povečajo tveganje za neželene gastrointestinalne dogodke (glejte spodaj in poglavje 4.5), pride v poštev kombinirano zdravljenje z zdravili za zaščito sluznice (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke).

Bolnikom z anamnezo gastrointestinalnih neželenih dogodkov, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti gastrointestinalno krvavitev), še posebej na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulant, kot je varfarin, selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI) ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku pojavi gastrointestinalna krvavitev ali razjeda, je treba zdravljenje z zdravilom IBALGIN NEO prekiniti.

NSAR je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo gastrointestinalnih bolezni (npr. ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni), ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

#### Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki:

Previdnost (pogovor z zdravnikom ali s farmacevtom) je potrebna pred začetkom zdravljenja bolnikov z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, ker so v povezavi z NSAR poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr.  $\leq 1200$  mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II–III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).

Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

#### Večja previdnost je potrebna:

- pri okvari ledvic (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).
- pri bolnikih s povečanim tveganjem, npr. pri bolnikih z zmanjšano funkcijo srca in ledvic, pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, ali pri bolnikih z dehidracijo različnega izvora, se priporoča spremljanje ledvične funkcije.
- pri okvari jeter (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.8).
- pri dolgotrajni terapiji je priporočljiv pregled krvne slike in rutinsko spremljanje ledvičnih in jetrnih funkcij. Pri poslabšanju jetrnih funkcij v povezavi z jemanjem ibuprofena je priporočeno, da se z zdravljenjem prekine. Zdravstveno stanje se potem navadno normalizira. Primerno je tudi občasno spremljanje glikemije.
- neposredno po večji operaciji.

- pri prirojenih motnjah presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).
- pri bolnikih z astmo.
- pri bolnikih, ki se zdravijo s kumarinskimi antikoagulanti. Pri bolnikih, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, je priporočeno pogostejše pregledovanje hemokoagulacijskih parametrov.
- pri bolnikih, ki imajo sistemski eritematozni lupus ter bolezni vezivnega tkiva (tveganje za aseptični meningitis). Aseptični meningitis so v redkih primerih opazili pri bolnikih, ki so jemali ibuprofen. Čeprav je bolj verjetno, da se pojavi pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in boleznih vezivnega tkiva, so poročali o aseptičnem meningitisu tudi pri bolnikih, ki nimajo teh kroničnih bolezni.
- če se pojavijo težave z vidom, zamegljen vid, skotom ali motnje v zaznavanju barv, je potrebno prekiniti zdravljenje.
- pri bolnikih, ki imajo seneni nahod, nosne polipe ali kronično obstruktivno pljučno bolezen, ker je tveganje za alergijske reakcije večje. Alergijske reakcije se lahko kažejo kot napadi astme (tako imenovana analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok) so opažali zelo redko. Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po uporabi zdravila IBALGIN NEO, je treba zdravljenje prekiniti. Specialist mora vpeljati medicinsko potrebne ukrepe, ki so v skladu s simptomi.

#### Kožne reakcije:

Zelo redko so poročali o povezavi med uporabo NSAR in resnimi kožnimi reakcijami, nekaterih s smrtnim izidom, kot so ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav takšnih reakcij je največje na začetku zdravljenja; večina primerov se pojavi v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom IBALGIN NEO je treba prekiniti ob prvih znakih izpuščaja na koži, prizadetosti sluznice ali drugih znakov preobčutljivosti.

Izjemoma so lahko norice izvor hudih zapletov infekcij kože in vezivnega tkiva. Do danes niso mogli izključiti, da lahko NSAR prispevajo k poslabšanju teh okužb, zato se je pri noricah priporočljivo izogniti uporabi zdravila IBALGIN NEO.

#### Druge opombe:

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika lahko glavobol celo poslabša. Če je bolnik takšno stanje doživel ali sumite, da se mu je to zgodilo, potrebuje zdravniško pomoč, zdravljenje pa je treba prekiniti. Na kronični glavobol zaradi jemanja zdravil (angl. medication overuse headache, MOH) je treba posumiti pri bolnikih, ki imajo kljub rednemu jemanju zdravil proti glavobolu (oz. prav zaradi tega) glavobole pogosto ali vsak dan.

Na splošno lahko običajno uživanje zdravila proti bolečinam, zlasti kombinacij več zdravilnih učinkovin za lajšanje bolečin, povzroči trajne poškodbe ledvic s tveganjem za odpoved ledvic (analgetična nefropatija). To tveganje se lahko poveča ob telesnih naporih, povezanih z izgubo soli in dehidracije. Zato se je treba temu izogibati.

Sočasno uživanje alkohola in NSAR lahko poveča z učinkovino povezane neželene učinke, zlasti tiste, ki zadevajo gastrointestinalni trakt ali centralni živčni sistem.

Ibuprofen lahko prikrije simptome infekcije (zvišana telesna temperatura, bolečina in otekline).

Uporaba inhibitorjev ciklooksigenaze/inhibitorjev sinteze prostaglandinov ima lahko negativen vpliv na plodnost pri ženskah zaradi učinka na ovulacijo. Ta učinek je reverzibilen in popusti po prenehanju terapije. Ženske, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, morajo prenehati z jemanjem ibuprofena.

#### Pediatrična populacija

Pri dehidriranih mladostnikih obstaja tveganje za ledvično okvaro.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasni uporabi zdravila IBALGIN NEO z drugimi NSAR, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je potrebno izogibati.

Pri jemanju ibuprofena (kot ostalih NSAR) je potrebna posebna previdnost z naslednjimi zdravili:

- *Acetilsalicilna kislina ali ostali NSAR*: povečano tveganje za gastrointestinalne razjede in krvavitve.
- *Acetilsalicilna kislina*: sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov. Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).
- *Kortikosteroidi*: sočasno zdravljenje poveča tveganje za gastrointestinalne razjede ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- *Antihipertenzivi in diuretiki*: NSAR lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivov. Pri bolnikih z motnjo v delovanju ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z motnjo v delovanju ledvic) lahko sočasna uporaba inhibitorjev ACE, zaviralcev receptorjev beta ali antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki inhibirajo ciklooksigenazo, vodi v nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, možna je tudi akutna ledvična odpoved, ki je navadno reverzibilna. Zato je pri uporabi kombinacije zdravil potrebna previdnost, še posebej pri starejših bolnikih. Bolnikom se svetuje zadostno pitje tekočin, treba pa je tudi spremljati delovanje ledvic takoj po začetku sočasne uporabe zdravil, nato pa periodično.
- *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem*: Sočasno jemanje ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko povzroči hiperkaliemijo (priporočeno je kontrolirati serumske koncentracije kalija).
- *Antikoagulant*: NSAR lahko povečajo učinek antikoagulantov, kakršen je varfarin (glejte poglavje 4.4).
- *Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI)*: večje tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- *Litij, digoksin, fenitoin*: ob sočasni uporabi zdravila IBALGIN NEO s pripravki z litijem, digoksinom ali s fenitoinom se lahko zvišajo serumske koncentracije teh učinkovin. Če se zdravilo IBALGIN NEO uporablja v času, priporočenem za samozdravljenje (največ štiri dni), serumskih koncentracij litija, digoksina in fenitoina običajno ni treba spremljati.
- *Metotreksat*: uporaba zdravila IBALGIN NEO v roku 24 ur pred ali po uporabi metotreksata lahko vodi v povišane koncentracije metotreksata, s tem pa se poveča njegov toksični učinek.
- *Baklofen*: klinični podatki kažejo, da lahko NSAR zvišajo plazemske koncentracije tega zdravila.
- *Zidovudin*: obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo zidovudin in ibuprofen.
- *Kinoloni*: podatki študij na živalih kažejo, da lahko NSAR povečajo tveganje za konvulzije, ki so povezane z jemanjem kinolonov. Bolniki, ki jemljejo NSAR in kinolone, imajo lahko povečano tveganje za razvoj konvulzij.

- *Ciklosporin, takrolimus*: lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov v ledvicah. V primeru kombiniranega zdravljenja, zlasti pri starejših, je zato potrebno natančno kontrolirati delovanje ledvic.
- *Derivati sulfonilsečnin*: v kliničnih študijah so ugotovili vpliv nesteroidnih antirevmatikov na peroralne antidiabetike (sulfonilsečnine). Čeprav interakcije med ibuprofenom in derivati sulfonilsečnine še niso znane, se zaradi previdnosti svetuje spremljanje krvnega sladkorja.
- *Sulfinpirazon, probenecid*: zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon, lahko zakasnjajo izločanje ibuprofena.
- *Aminoglikozidi*: ker lahko ibuprofen zmanjša renalni očistek aminoglikozidov, lahko sočasna uporaba poveča tveganje za nefrotoksičnost in ototoksičnost.
- *Zaviralci CYP2C9*: Sočasna uporaba ibuprofena z zaviralci CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (ki je substrat CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (ki sta zaviralca CYP2C9) so ugotovili za približno 80 do 100 % večjo izpostavljenost S(+)-ibuprofenu. Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP2C9 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, zlasti če so veliki odmerki ibuprofena uporabljeni z vorikonazolom ali flukonazolom.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov ima lahko neželen vpliv na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshizo 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 naj bi se povečevalo 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 pri živalih v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zdravilo IBALGIN NEO ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo IBALGIN NEO 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.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov povzročijo:

- pri plodu:
  - kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem duktusa arteriozusa in pljučno hipertenzijo);
  - moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidroamnijo;
- pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:
  - možen podaljšan čas krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo nizkih odmerkih;
  - zavrtje krčenja maternice, ki se kaže s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Posledično je zdravilo IBALGIN NEO v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ibuprofen in njegovi metaboliti prehajajo v mleko pri doječih materah samo v nizkih koncentracijah. Ibuprofen se lahko uporablja med dojenjem za kratkotrajno terapijo lajšanja bolečine ali povišane telesne temperature v priporočenih odmerkih, saj se izloča v mleko v minimalnih količinah, ima kratek razpolovni čas, poleg tega pa do sedaj niso poročali o škodljivem vplivu na dojenčke. Varnost pri dolgotrajni uporabi še ni bila dokazana.

##### Plodnost

Obstajajo določeni dokazi, ki kažejo, da lahko učinkovine, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako škodljivo vplivajo na plodnost ženske. Ta učinek je po prekinitvi uporabe zdravila reverzibilen (glejte poglavje 4.4).

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ker se pri uporabi zdravila IBALGIN NEO v večjih odmerkih lahko pojavijo neželeni učinki v centralnem živčnem sistemu, kot so utrujenost, omotičnost in motnje vida, lahko v posameznih primerih pride do zmanjšanja sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. Sočasno uživanje alkohola lahko škodljiv vpliv zdravila na sposobnost upravljanja vozil in strojev poveča.

#### 4.8 Neželeni učinki

Naslednja tabela povzema neželene učinke ibuprofena. Ti so razdeljeni v skupine po MedDRA terminologiji glede pogostnosti in glede na organske sisteme. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba upoštevati, da so pretežno odvisni od odmerka in da variirajo med posamezniki.

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so povezani s prebavnim traktom. Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacije ali gastrointestinalne krvavitve, ki so včasih lahko smrtne, zlasti pri starejših osebah (glejte poglavje 4.4). Po uporabi so poročali o slabosti, bruhanju, diareji, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju ulcerativnega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so poročali o gastritisu.

V povezavi z zdravljenjem z NSAR so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

MedDRA organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infeksijske in parazitske bolezni	zelo redki	Med sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSPVZ) je bilo opisano poslabšanje z okužbami povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa). To je morda povezano z mehanizmom delovanja NSPVZ. Če se med uporabo zdravila IBALGIN NEO pojavijo ali poslabšajo znaki okužbe, mora bolnik zato brez odlašanja obiskati zdravnika. Ugotoviti je treba, ali je potrebno zdravljenje z antiinfektivi/antibiotiki.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	motnje v nastajanju krvnih celic (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaki so lahko zvišana telesna temperatura, boleče žrelo, razjede v ustih, znaki, podobni gripi, huda izčrpanost, krvavitev iz nosu in kožne krvavitve. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati krvno sliko.

Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije s kožnimi izpuščaji in srbenjem, napadi astme (z možnim padcem krvnega tlaka) Bolniku je treba naročiti, da v tem primeru zdravila IBALGIN NEO ne sme več uporabljati in mora nemudoma poiskati zdravniško pomoč.
	redki	aseptični meningitis (posebno pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in pri nekaterih kolagenozah)
	zelo redki	hude preobčutljivostne reakcije (otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija, šok) Če se pojavi katerikoli od teh simptomov, kar se lahko zgodi že pri prvi uporabi zdravila, je potrebna urgentna zdravniška pomoč.
Presnovne in prehranske motnje	zelo redki	zadrževanje natrija in tekočin
Psihiatrične motnje	zelo redki	depresija, čustvena nestabilnost, psihotične reakcije
Bolezni živčevja	občasni	vrtočlavlavica, glavobol, nespečnost, agitacija, razdražljivost in utrujenost
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
	redki	motnje zaznavanja barv, toksična ambliopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	tinitus
Srčne bolezni	redki	srčno popuščanje
	zelo redki	palpitacije, miokardni infarkt
Žilne bolezni	zelo redki	znižanje krvnega tlaka, hipertenzija, vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	bronhospazem (večinoma pri bolnikih z astmo), poslabšanje astme
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea, bruhanje, zgaga, diareja, zaprtje, flatulenca
	pogosti	bolečine v trebuhu in manjše krvavitve v prebavilih, ki lahko izjemoma povzročijo anemijo
	občasni	gastritis, razjeda želodca ali dvanajstnika, gastrointestinalne krvavitve (melena, hematemeza), perforacija gastrointestinalnega trakta, ulcerativni stomatitis, poslabšanje Crohnove bolezni, poslabšanje ulcerativnega kolitisa
	zelo redki	vnetje požiralnika (ezofagitis), pankreatitis in razvoj črevesnih struktur, podobnih diafragmi Bolniku je treba naročiti, da mora v primeru pojava hude bolečine v zgornjem predelu trebuha, melene ali hematemeze takoj prenehati uporabljati zdravilo in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	spremembe v jetrnih funkcijah (navadno reverzibilne)
	zelo redki	motnje delovanja jeter (predvsem pri dolgotrajnem jemanju), jetrna odpoved in akutni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	občasni	urtikarija, pruritus
	zelo redki	alopecija, bulozna reakcija, vključujoč Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo, multififormni eritem Med okužbo z virusom <i>varicella</i> lahko izjemoma pride do nastanka hudih okužb kože in zapletov mehkih tkiv.
	neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), fotosenzitivna reakcija
Bolezni sečil	zelo redki	cistitis, hematurija, motnje ledvične funkcije, vključno z



		nefrotski sindromom ali intersticijskim nefritisom, ki jih lahko spremlja akutna ledvična odpoved, papilarna nekroza, posebno pri dolgotrajni uporabi, zvišane serumske koncentracije sečnine ter edem Priporočljivo je redno spremljanje delovanja ledvične funkcije.
--	--	---

#### 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](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri prevelikem odmerku ibuprofena so prevladujoči gastrointestinalni simptomi (navzea, bruhanje, epigastrična bolečina, gastrointestinalne krvavitve ali diareja (redkeje)), pri resnejši zastrupitvi pa nastopijo motnje delovanja centralnega živčnega sistema (glavobol, omotica, agitacija, somnolenca, dezorientiranost, konvulzije ali koma). Občasno se pri bolnikih razvijejo konvulzije. V primeru resnih zastrupitev se lahko pojavi metabolna acidoza in podaljšan protrombinski čas/INR, po vsej verjetnosti zaradi motečega vpliva na delovanje faktorjev strjevanja krvi. Pojavita se lahko akutna ledvična odpoved in poškodba jeter. Pri astmatikih je možno poslabšanje astme. Poleg tega se lahko pojavita hipotenzija in depresija dihanja.

#### Ukrepanje

Ni specifičnega antidota, zdravljenje je podporno in simptomatsko.

Zdravljenje akutnega prevelikega odmerjanja: potrebno je izpiranje želodca v najkrajšem možnem času in aplikacija aktivnega oglja, če bolnik pride do medicinske pomoči v roku 1 ure od zaužitja potencialno toksične količine zdravila, aplicirati pa mu je treba tudi laksativ ali pa mu sprožiti refleks bruhanja.

Zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko ter mora vključevati nadzor in uravnavo telesnih tekočin ter elektrolitskega ravnotežja, pa tudi vzdrževanje dihalne in srčne funkcije. Diazepam ali lorazepam se lahko uporabljata v primeru konvulzij, plazma-ekspanderji, med hipotenzijo pa dopamin ali noradrenalin. V primeru astme se aplicira bronhodilatatorje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Ibuprofenijev lizinat je lizinijeva sol ibuprofena, derivata propionske kisline, ki spada med NSAR. Deluje tako, da zavira encim ciklooksigenazo in tako zavira sintezo prostaglandinov. Pri ljudeh zmanjšuje z vnetjem povezane simptome: bolečino, otekline in zvišano telesno temperaturo. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira z ADP in kolagenom inducirano agregacijo trombocitov.

Po peroralni aplikaciji, ibuprofenijev lizinat disociira v ibuprofen in lizin. Lizin nima dokazanega farmakološkega delovanja. Farmakološke lastnosti ibuprofenijevega lizinata so torej enake kot pri ibuprofenu.

Opravljen je bilo klinično preskušanje pri 350 prostovoljcih s postoperacijskim zobobolom. Pokazalo je vsaj enako učinkovitost zdravila IBALGIN NEO, kot je učinkovitost tablet s 400 mg ibuprofena in dokazalo superiornost zdravila v primerjavi s placebom za zdravljenje zmernih do hudih bolečin.

Dokazana sta bila prva dva primarna cilja te raziskave, tj. superiornost v primerjavi s placebom in ne-inferiornost v primerjavi s tabletami ibuprofena. Tretji primarni cilj te raziskave, superiornost tablet ibuprofena pri lajšanju bolečine po 45 minutah, ni bil dokazan. Vnaprej načrtovane sekundarne analize časa do začetka delovanja (čas do kakršnega koli olajšanja, čas do pomembnega olajšanja, čas do polovičnega olajšanja) niso pokazale pomembnih razlik med ibuprofenom in zdravilom IBALGIN NEO. V post-hoc analizah so dokazali hitrejši začetek delovanja, vendar le z analizo sekundarnih parametrov, tj. lajšanje bolečine in intenzivnost bolečine po 15 in 30 minutah. Med zdravilom IBALGIN NEO in tabletami ibuprofena ni bilo razlik v varnosti. Vendar raziskava ni bila zasnovana tako, da bi omogočala zaznavanje razlik v varnosti. Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije so pokazale, da se je pri jemanju posameznih odmerkov 400 mg ibuprofena 8 h ali manj pred odmerjanjem acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg) ali do 30 min po njem, zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastanek tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 4.5).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Večina farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih po aplikaciji ibuprofena, velja tudi za ibuprofenijev lizinat.

Po peroralni aplikaciji se ibuprofen hitro in dobro absorbira.

Največja koncentracija v plazmi se doseže že 1-2 uri po aplikaciji na tešče. Če se ibuprofen aplicira s hrano, je največja plazemska koncentracija dosežena po 1-3 urah.

Vendar se ibuprofen hitreje absorbira iz prebavnega trakta po aplikaciji zdravila IBALGIN NEO. Farmakokinetična študija pri zdravih prostovoljcih, ki so zdravilo vzeli na tešče, je potrdila, da doseže zdravilo IBALGIN NEO največjo koncentracijo v plazmi hitreje kot ena od na trgu dostopnih oblik tablet s 400 mg ibuprofena. Povprečna razlika v  $t_{max}$  je bila 15 minut. Največja koncentracija v plazmi 37 µg/ml je bila dosežena 45 minut po peroralni uporabi zdravila IBALGIN NEO v primerjavi z 30 µg/ml 60 minut po uporabi ene od na trgu dostopnih oblik tablet s 400 mg ibuprofena. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času je bila za zdravilo IBALGIN NEO in ibuprofen podobna.

Razpolovni čas izločanja ibuprofena je približno 2 uri.

Ibuprofen je vezan na proteine v plazmi, vendar je vezava reverzibilna.

Relativno hitro se presnovi v jetrih do dveh neaktivnih metabolitov. Ti se skupaj z nespremenjenim ibuprofenom izločijo z urinom, v obliki metabolitov ali njihovih konjugatov, manjši del pa se izloči preko žolča v blato.

Pri zmanjšanem izločanju pride lahko do akumulacije učinkovine v telesu. Izločanje ibuprofena je popolno v 24 urah po zadnjem odmerku. Prisotnost hrane minimalno spremeni njegovo biološko uporabnost.

Ibuprofen prehaja posteljico, izloča se v materino mleko v količinah, ki so manjše od 1 µg/ml.

Pri starejših ni opažena nobena specifična razlika v farmakokinetičnem profilu.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Subkronična in kronična toksičnost ibuprofena sta se v poskusih na živalih pokazali predvsem z lezijami in razjedami v prebavilih. Študije *in vivo* in *in vitro* niso prinesle klinično pomembnih dokazov o mutagenem potencialu ibuprofena. Študije na podganah in miših niso pokazale kancerogenih učinkov ibuprofena. Ibuprofen je povzročil zavrtje ovulacije pri samicah kuncev in moteno implantacijo pri različnih živalskih vrstah (kunci, podgane, miši). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Po uporabi odmerkov, toksičnih za samice matere, so opazili večjo incidenco malformacij (npr. defektov ventrikularnega septuma) v potomstvu podgan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro

silicirana mikrokristalna celuloza (vsebuje mikrokristalno celulozo in koloidni silicijev dioksid)  
premreženi natrijev karmelozat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
hidroksipropilceluloza  
natrijev stearilfumarat

#### Obloga

Hipromeloza  
makrogol 6000  
smukec  
titanov dioksid (E 171)  
polisorbat 80  
simetikon emulzija SE 4 (vsebuje vodo, dimetikon, metilcelulozo in sorbinsko kislino)  
eritrozin (E127)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omot iz prosojne ali bele PVC/Aclar/PVC - aluminijeve folije  
Shranjujte pri temperaturi do 30°C. Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omot iz prosojne PVC/PE/PVdC - aluminijeve folije  
Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Tip pakiranja

- a) Standardni pretisni omot  
Pretisni omot je iz prosojne trislojne plastične folije PVC/Aclar/PVC in iz aluminijeve folije.  
ali  
Pretisni omot je iz prosojne trislojne plastične folije PVC/PE/PVdC in iz aluminijeve folije.
- b) Za otroke varen pretisni omot  
Pretisni omot iz bele trislojne plastične folije PVC/Aclar/PVC in iz aluminijeve folije.

### Velikost pakiranja

Velikost pakiranja je 6, 12, 18 ali 24 filmsko obloženih tablet.

To pomeni od 1 do 4 pretisne omote, vsak vsebuje 6 filmsko obloženih tablet, v zložljivi škatli, skupaj z navodilom za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

sanofi-aventis d.o.o.  
Letališka cesta 29A  
1000 Ljubljana  
Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/00749/001-012

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve. 31. 1. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 22.11.2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.09.2020