

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Diverin za otroke 20 mg/ml peroralna suspenzija z okusom jagode

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En mililiter peroralne suspenzije vsebuje 20 mg ibuprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom: tekoči maltitol (500 mg/ml) in natrij (3,6 mg/ml)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

sivo-bela peroralna suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Diverin za otroke se uporablja za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje:

- blage do srednje močne bolečine,
- zvišane telesne temperature.

Zdravilo Diverin za otroke 20 mg/ml peroralna suspenzija se uporablja pri otrocih s telesno maso od 5 kg (6 mesecev) do 39 kg (11 let).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Zdravilo se odmerja v skladu s priporočili v spodnji preglednici. Pri otrocih se zdravilo Diverin za otroke odmerja glede na telesno maso, praviloma 7 do 10 mg/kg telesne mase kot enkratni odmerek oziroma do največ 30 mg/kg telesne mase kot skupni dnevni odmerek. Ustrezni odmerni interval je treba izbrati v skladu s simptomatiko in najvišjim dnevnim odmerkom. Odmerni interval ne sme biti krajši od 6 ur. Najvišjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči.

Telesna masa (starost otroka)	Količina ibuprofena (način uporabe)	Pogostnost uporabe zdravila v 24 urah (najvišji dnevni odmerek ibuprofena)
5–6 kg (6–8 mesecev)	1 x 50 mg/2,5 ml (z uporabo merilne brizge: 1 x 2,5 ml)	3-krat (150 mg)
7–9 kg (9–11 mesecev)	1 x 50 mg/2,5 ml (z uporabo merilne brizge: 1 x 2,5 ml)	3- do 4-krat (150-200 mg)
10–15 kg (1–3 let)	1 x 100 mg/5 ml (z uporabo merilne brizge: 1 x 5 ml)	3-krat (300 mg)
16–19 kg (4–5 let)	1 x 150 mg/7,5 ml (z uporabo merilne brizge: 1 x 5 ml + 1 x 2,5 ml)	3-krat (450 mg)
20–29 kg (6–9 let)	1 x 200 mg/10 ml (z uporabo merilne brizge: 2 x 5 ml)	3-krat (600 mg)
30–39 kg (10–11 let)	1 x 300 mg/15 ml (z uporabo merilne brizge: 3 x 5 ml)	3-krat (900 mg)

Če je zdravilo potrebno uporabljati dlje kot 3 dni ali če se simptomi poslabšajo, je potreben posvet z zdravnikom.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

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 okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

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

Pediatrična populacija

Ni namenjeno za otroke s telesno maso manj kot 5 kg ali pri mlajših od 6 mesecev.

Način uporabe

Pakiranju je priložena 5-mililitrska odmerna brizga za peroralno dajanje (graduira v korakih po 0,25 ml, in sicer do 5 ml).

Samo za peroralno uporabo in kratkotrajno uporabo.

Plastenko je treba pred uporabo temeljito pretresti.

Peroralno suspenzijo se lahko zaužije neodvisno od obrokov. Za osebe z občutljivim želodcem je priporočeno, da vzamejo zdravilo Diverin za otroke med obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z bronhospazmom, astmo, rinitisom, angioedemom ali urtikarijo po uporabi acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil v anamnezi.
- Bolniki z nepojasnjenimi motnjami hematopoeze, kot je trombocitopenija.
- Bolniki z aktivno peptično razjedo/krvavitvijo ali anamnezo ponavljajoče se aktivne peptične razjede/krvavitve (dve ali več ločenih epizod dokazane razjede ali krvavitve).
- Bolniki s krvavitvijo ali predrtjem v prebavilih po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) v anamnezi.
- Bolniki z možgansko-žilno ali drugo aktivno krvavitvijo.
- Bolniki s hudo odpovedjo jeter ali hudo odpovedjo ledvic ali hudim srčnim popuščanjem (stopnje IV po NYHA).
- Bolniki s hudo dehidracijo (povzročeno z bruhanjem, drisko ali nezadostnim vnosom tekočin).
- Nosečnice v zadnjem trimesečju nosečnosti.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Verjetnost neželenih učinkov lahko zmanjšamo z uporabo najnižjega možnega odmerka in najkrajši možni čas trajanja zdravljenja, ki omogoča obvladovanje simptomov (glejte tveganje za prebavila ter srce in ožilje spodaj).

Varnost za prebavila

Uporabi zdravila Diverin za otroke sočasno z NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Starejše osebe: Pri starejših osebah so neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil pogostejši, še posebej krvavitve in predrtja v prebavilih, ki so lahko usodne (glejte poglavje 4.2).

Krvavitve, razjede ali predrtja v prebavilih: Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o pojavu krvavitev, razjed ali predrtij v prebavilih, ki so lahko usodna. Pojavile so se v katerem koli času med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodnih resnih neželenih učinkov v prebavilih v anamnezi.

Tveganje za pojav krvavitev, razjed ali predrtij v prebavilih je večje pri uporabi večjih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, še posebej, če je ta povezana z zapleti, kot so krvavitve ali predrtje (glejte poglavje 4.3), in pri starejših osebah. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z najnižjim možnim odmerkom. Pri teh bolnikih in bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z nizkimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil, je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi zdravili (npr. mizoprostol ali zaviralci protonske črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, še posebej starejše osebe, pri katerih so se v preteklosti že pojavili neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil na prebavila, morajo zdravnika obvestiti o pojavu vseh neobičajnih simptomov v trebuhu (predvsem o krvavitvah v prebavilih), še posebej v začetnem obdobju zdravljenja. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko

povečajo tveganje za pojav razjed ali krvavitev, npr. peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom Diverin za otroke, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z boleznijo prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) v anamnezi je treba nesteroidna protivnetna zdravila uporabljati previdno, saj se takšna stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Učinki na srčno-žilni in možgansko-žilni sistem

Pri bolnikih s hipertenzijo in/ali srčnim popuščanjem v anamnezi je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali s farmacevtom), saj so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil pri tovrstnih bolnikih poročali o zastajanju tekočin, 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. ≤ 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 temeljitih premisleku, pri tem pa se je treba izogibati uporabi 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).

Kožne reakcije

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so zelo redko poročali o pojavu hudih kožnih reakcij, nekatere tudi s smrtnim izidom. Poročila vključujejo eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Tveganje za te reakcije je najvišje na začetku zdravljenja. Reakcije se v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali kateregakoli drugega znaka preobčutljivosti, je treba zdravljenje z zdravilom Diverin za otroke prekiniti.

V izjemnih primerih se lahko pri bolnikih z noricami pojavijo zapleti v obliki resnih okužb kože in mehkih tkiv. Do danes vpliva nesteroidnih protivnetnih zdravil na poslabšanje teh okužb še niso izključili, zato uporaba zdravila Diverin za otroke pri bolnikih z noricami ni priporočljiva.

Druga opozorila:

Zdravilo Diverin za otroke se sme uporabljati samo po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji:

- pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE – “*systemic lupus erythematosus*”) in mešano vezivno-tkivno boleznijo, saj pri teh bolnikih obstaja povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8)
- pri bolnikih s prirojeno motnjo presnove porfirina (npr. z akutno intermitentno porfirijo)

Posebej skrbno zdravniško spremljanje je potrebno:

- pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (pri bolnikih z obstoječo boleznijo ledvic lahko pride do akutnega poslabšanja delovanja ledvic)
- v primeru dehidracije
- pri bolnikih z okvaro delovanja jeter
- neposredno po obsežnih kirurških posegih
- pri bolnikih, ki imajo seneni nahod, nosne polipe, kronično otekanje nosne sluznice ali kronično obstruktivno bolezen dihal, saj pri njih obstaja povečano tveganje za pojav alergijskih reakcij. Slednje se lahko pojavijo v obliki astmatičnih napadov (tako imenovana z analgetiki sprožena astma), Quinckejevega edema ali urtikarije
- pri bolnikih, ki so alergični na druge substance, saj pri njih obstaja povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij tudi pri uporabi zdravila Diverin za otroke

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok) so opažali zelo redko. Pri prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju/uporabi zdravila Diverin za otroke je treba zdravljenje prekiniti. V primeru pojava preobčutljivostne reakcije mora ustrezno usposobljeno zdravstveno osebje uvesti ustrezno zdravljenje v skladu s simptomi.

Bolezni dihal: Previdnost je potrebna, če zdravilo Diverin za otroke uporabljajo bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, saj obstajajo poročila, da nesteroidna protivnetna zdravila pri teh bolnikih povzročajo bronhospazem.

Ibuprofen lahko začasno zavre agregacijo trombocitov. Bolnike z motnjami koagulacije je treba skrbno spremljati.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Diverin za otroke je treba redno spremljati vrednosti jeternih testov, delovanje ledvic in krvno sliko.

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika za lajšanje glavobolov lahko slednje še poslabša. Če pride do tega oziroma domnevamo, da gre za tako situacijo, se je treba posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. Na diagnozo glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil je treba posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali prav zaradi) redne uporabe zdravil za lajšanje glavobola.

Na splošno lahko zaradi pogoste uporabe analgetikov, še posebej pri sočasni uporabi različnih analgetičnih zdravilnih učinkovin, pride do trajne okvare ledvic, s tveganjem za odpoved ledvic (analgetična nefropatija).

Ob sočasnem uživanju alkohola se lahko z zdravilno učinkovino povezani neželeni učinki, zlasti tisti, ki se nanašajo na prebavila ali osrednje živčevje, med jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil zvečajo.

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko prikrijejo simptome okužbe in zvišane telesne temperature.

Poskrbeti je potrebno za zadostno pitje tekočin, saj lahko dehidracija ob uporabi ibuprofena povzroči insuficienco ledvic.

Pediatrična populacija:

Pri dehidriranih otrocih obstaja tveganje za ledvično okvaro.

To zdravilo vsebuje 2,344 mmol (ali 53,90 mg) natrija na največji enkratni odmerek 15 ml. To je enako 2,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Zdravilo Diverin za otroke vsebuje tekoči maltitol. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 1 mg natrijevega benzoata v vsakem ml peroralne suspenzije, kar ustreza 15 mg natrijevega benzoata na odmerek 15 ml.

Povečanje bilirubinemije, ki je posledica sprostitve bilirubina z albumina, lahko poveča neonatalno zlatenico, ki se lahko razvije v bilirubinsko encefalopatijo (kopičenje nekonjugiranega bilirubina v možganskem tkivu).

To zdravilo vsebuje benzilalkohol, zato se ga pri majhnih otrocih (starih manj kot 3 leta) ne sme uporabljati več kot en teden, razen če je to svetoval zdravnik ali farmacevt.

Posvet z zdravnikom ali farmacevtom je potreben tudi v primeru nosečnosti ali dojenja ali bolezni jeter ali ledvic. To je zato, ker lahko velike količine benzilalkohola povečajo tveganje za kopičenje v telesu in toksičnost (metabolično acidozo).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z ibuprofenom in zdravili, navedenimi v nadaljevanju, je treba spremljati klinične in biološke parametre.

Sočasna uporaba z naslednjimi zdravili ni priporočljiva:

Druga nesteroidna protivnetna zdravila in glukokortikoidi:

Ta zdravila lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov na prebavila.

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).

Pri sočasni uporabi z naslednjimi zdravili je potrebna previdnost:

Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in antagonist angiotenzina II:

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivov. Pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z oslabljenim delovanjem ledvic) se lahko pri sočasni uporabi zaviralca angiotenzinske konvertaze, antagonist adrenergičnih receptorjev beta ali antagonist angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, delovanje ledvic še dodatno poslabša, vključno s pojavom akutne odpovedi ledvic, ki je običajno reverzibilna. Pri kombiniranem zdravljenju je zato potrebna previdnost, še posebej pri starejših osebah. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani. Delovanje ledvic je treba spremljati po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato redno tudi med zdravljenjem.

Pri sočasni uporabi ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, se lahko pojavi hiperkaliemija.

Digoksin, fenitoin, litij:

Sočasna uporaba ibuprofena in pripravkov z digoksinom, fenitoinom ali litijem lahko zviša koncentracije teh zdravil v serumu.. Pri pravilni uporabi zdravila (največ za 3 dni) vrednosti litija, digoksina ali fenitoina v serumu praviloma ni treba preverjati.

Metotreksat:

Obstajajo dokazi o možnem zvišanju vrednosti metotreksata v plazmi. Nesteroidna protivnetna zdravila zavirajo tubulno sekrecijo metotreksata, zato se očistek metotreksata lahko zmanjša. Pri zdravljenju z visokimi odmerki metotreksata se je treba uporabiti ibuprofena (nesteroidnih protivnetnih zdravil) izogibati. Tveganje za pojav medsebojnega delovanja med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in metotreksatom je treba upoštevati tudi pri zdravljenju z nizkimi odmerki metotreksata, še posebej pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri sočasni uporabi metotreksata in nesteroidnih protivnetnih zdravil je treba spremljati delovanje ledvic. Previdnost je potrebna, če med uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil in metotreksata mine manj kot 24 ur, saj se vrednosti metotreksata v plazmi lahko zvišajo, s tem pa se lahko zveča tudi toksičnost metotreksata.

Takrolimus:

Pri sočasni uporabi obeh zdravil se poveča tveganje za pojav nefrotoksičnosti.

Ciklosporin:

Na voljo so omejeni dokazi o možnih medsebojnih delovanjih, ki lahko povečajo tveganje za pojav nefrotoksičnosti.

Kortikosteroidi:

Večje tveganje za pojav razjed in krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant:

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).

Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs – “selective serotonin reuptake inhibitors”):

Večje tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Sulfonilsečnine:

Klinične raziskave so pokazale medsebojno delovanje med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in antidiabetiki (sulfonilsečninami). O medsebojnem delovanju med ibuprofenom in sulfonilsečninami do danes sicer niso poročali, vendar pa je pri sočasnem zdravljenju zaradi previdnosti priporočljivo spremljati vrednosti glukoze v krvi.

Zidovudin:

Sočasna uporaba zidovudina in ibuprofena lahko poveča tveganje za nastanek hemartroze in hematoma pri bolnikih s hemofilijo, ki so okuženi z virusom HIV.

Probenecid in sulfinpirazon:

Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon lahko zakasni izločanje ibuprofena.

Baklofen:

Po začetku zdravljenja z ibuprofenom se lahko pojavijo toksični učinki baklofena.

Ritonavir:

Ritonavir lahko poveča koncentracije nesteroidnih protivnetnih zdravil v plazmi.

Aminoglikozidi:

Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.

Kinolonski antibiotiki:

Podatki študij delanih na živalih kažejo, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila povečajo tveganje za pojav konvulzij, povezanih z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kinolonske antibiotike in nesteroidna protivnetna zdravila, se lahko poveča tveganje za pojav konvulzij.

Zaviralci CYP2C9:

Sočasna uporaba ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 lahko zveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat encima CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili, da se je izpostavljenost S(+) ibuprofenu zvečala za približno od 80 do 100 %. Pri sočasni uporabi ibuprofena in močnih zaviralcev CYP2C9 je treba odmerek ibuprofena znižati, še posebej pri sočasni uporabi visokih odmerkov ibuprofena in vorikonazola ali flukonazola.

Kaptopril:

Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen zavira učinek kaptoprila na izločanje natrija.

Holestiramin:

Pri sočasni uporabi ibuprofena in holestiramina se absorpcija ibuprofena zakasni in zmanjša (25 %). Ta zdravila je treba uporabljati z nekajurnim vmesnim presledkom.

Mifepriston:

Zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil bi se teoretično lahko zmanjšala učinkovitost zdravila. Maloštevilni podatki pa kažejo, da sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil in prostaglandinov v istem dnevu ne vpliva negativno na učinke mifepristona ali prostaglandinov na zorenje materničnega vratu ali kontraktilnost maternice oziroma na zmanjšanje učinkovitosti zdravil za prekinitev nosečnosti z medicinsko pomočjo.

Ekstrakti rastlin:

Ginkgo biloba lahko poveča tveganje za krvavitve ob sočasni uporabi z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

4.6 Plodnost nosečnost in dojenje

Glede uporabe pomožne snovi benzilalkohol med nosečnostjo in dojenjem glejte poglavje 4.4.

Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/plodu.

Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da se pri uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov med zgodnjim obdobjem nosečnosti zveča tveganje za splav, pojav srčnih malformacij in gastrohize. Absolutno tveganje za pojav srčno-žilnih malformacij se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Menijo, da se tveganje povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Pri živalih se je zaradi uporabe zaviralca sinteze prostaglandinov povečala stopnja predimplantacijskih in poimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega pa so pri živalih, ki so prejemale zaviralca sinteze prostaglandinov med obdobjem organogeneze, poročali tudi o različnih malformacijah, vključno s srčno-žilnimi.

Med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti se zdravila Diverin za otroke ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če zdravilo Diverin za otroke uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska med prvim ali drugim trimesečjem nosečnosti, mora biti odmerek čim nižji, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsak izmed zaviralcev sinteze prostaglandinov povzroči

- pri plodu:
 - toksičnost za srce in pljuča (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
 - okvaro delovanja ledvic, ki lahko napreduje do odpovedi ledvic z oligohidramnijem;
- pri materi in novorojencu, ob koncu nosečnosti:
 - možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih;
 - zavrtje krčenja maternice, s posledično zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Posledično je uporaba zdravila Diverin za otroke med tretjim trimesečjem nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Škodljivi učinki na dojenčke do danes niso znani, zato med kratkotrajno uporabo ibuprofena v priporočenih odmerkih dojenja običajno ni treba prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Plodnost

Obstajajo določeni dokazi, ki kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov vplivajo na ovulacijo in tako poslabšajo plodnost žensk. Ta učinek je po prekinitvi uporabe zdravila reverzibilen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ob upoštevanju navodil za jemanje je vpliv ibuprofena na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji zanemarljiv oziroma ga ni.

Ker se pri uporabi visokih odmerkov ibuprofena lahko pojavijo neželeni učinki na osrednje živčevje, na primer utrujenost in omotica, se lahko sposobnost odzivanja in sposobnost aktivnega sodelovanja v cestnem prometu ali upravljanja strojev v posameznih primerih poslabša. To velja v večji meri pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni vsi znani neželeni učinki ibuprofena, tudi tisti, ki so se pojavili pri dolgotrajnem zdravljenju z visokimi odmerki pri bolnikih z revmatskimi obolenji. Navedbe pogostnosti, ki presegajo zelo redka poročila, se nanašajo na kratkotrajno uporabo ibuprofena v dnevni odmerki do največ 1200 mg ibuprofena v farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo (= 60 ml zdravila Diverin za otroke) in do največ 1800 mg ibuprofena v obliki svečke.

Ocena neželenih učinkov temelji na naslednji klasifikaciji 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 predvsem odvisni od odmerka in se razlikujejo med posamezniki.

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 osebah (glejte poglavje 4.4). Po uporabi zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, napenjanju, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu in poslabšanju kolitisa ter Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje so poročali o pojavu gastritisa. Predvsem tveganje za pojav krvavitve v prebavilih je odvisno od razpona odmerka in trajanja uporabe zdravila.

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o pojavu edemov, hipertenzije in srčnega popuščanja.

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

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo redki: opisali so poslabšanje z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), ki je bilo časovno povezano s sistematično uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil in je verjetno povezano z njihovim mehanizmom delovanja.

Če se med uporabo zdravila Diverin za otroke pojavijo znaki okužbe ali se znaki okužbe poslabšajo, mora bolnik brez odlašanja poiskati zdravniško pomoč. Ugotoviti je namreč treba, ali obstaja indikacija za protimikrobno oziroma antibiotično zdravljenje.

Zelo redki: opazili so simptome aseptičnega meningitisa z rigidnostjo vratu, glavobolom, navzeo, bruhanjem, zvišano telesno temperaturo ali zmanjšano stopnjo zavesti pri uporabi ibuprofena. Kaže, da predispozicija obstaja pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi (sistemski eritematozni lupus, mešana vezivno-tkivna bolezen).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: motnje v tvorbi in razvoju krvnih celic (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza)

Prvi znaki so lahko: zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, površinske razjede ustne sluznice, simptomi podobni gripi, huda utrujenost ter krvavitve iz nosu in na koži. V takih primerih je treba bolniku svetovati, naj takoj prekine zdravljenje, naj se izogiba kakršnemu koli samozdravljenju z analgetiki ali antipiretiki in naj se posvetuje z zdravnikom.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati krvno sliko.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivostne reakcije s kožnim izpuščajem in srbenjem, pa tudi napadi astme (lahko z znižanjem krvnega tlaka)

Bolniku je treba naročiti, da v tem primeru zdravila Diverin za otroke ne sme več uporabljati in da mora nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Zelo redki: hude splošne preobčutljivostne reakcije, ki se lahko kažejo z edemom obraza, oteklino jezika, oteklino grla z zaporo dihalnih poti, dihalno stisko, hitrim utripanjem srca, znižanjem krvnega tlaka vse do življenjsko nevarnega šoka.

Če se pojavi kateri od teh simptomov, kar se lahko zgodi celo ob prvi uporabi, je potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: psihotične reakcije, depresija

Bolezni živčevja

Občasni: motnje osrednjega živčevja, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost ali utrujenost

Očesne bolezni

Občasni: motnje vida. Bolniku je treba naročiti, naj v takem primeru takoj obvesti zdravnika in preneha jemati ibuprofen.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: tinitus

Srčne bolezni

Zelo redki: palpitanje, srčno popuščanje, miokardni infarkt

Žilne bolezni

Zelo redki: arterijska hipertenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: astma, bronhospazem, dispneja in piskajoče dihanje

Bolezni prebavil

Pogosti: prebavne težave, kot so zgaga, bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, napenjanje, driska, zaprtje in blažje krvavitve v prebavilih, ki lahko v izjemnih primerih povzročijo anemijo.

Občasni: razjede v prebavilih, lahko s krvavitvami in predrtjem; ulcerativni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4) ter gastritis

Zelo redki: ezofagitis, pankreatitis, tvorba diafragmi podobnih striktur v črevesju

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

Zelo redki: motnje v delovanju jeter, okvara jeter, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju, odpoved jeter in akutni hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: različne oblike kožnih izpuščajev

Zelo redki: bulozne reakcije, ki so v nekaterih primerih usodne, vključno s eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) (glejte poglavje 4.4), alopecija

V izjemnih primerih lahko med okužbo z noricami pride do kožnih okužb in zapletov mehkih tkiv (glejte tudi "Infekcijske in parazitske bolezni").

Neznana pogostnost: reakcija na zdravilo z eozonofilijo in sistemskimi simpotomi (sindrom DRESS).

Bolezni sečil

Redki: okvara ledvičnega tkiva (papilarna nekroza), še posebej pri dolgotrajni uporabi, zvišanje koncentracije sečnine v serumu

Zelo redki: zmanjšano izločanje seča, pojavijo se lahko edemi, še posebej pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali insuficienco ledvic, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki lahko spremlja akutno insuficienco ledvic.

Zato je treba redno spremljati delovanje ledvic.

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

Simptomi prevelikega odmerjanja

Simptomi vključujejo motnje osrednjega živčevja, kot so glavobol, omotica, vrtoglavica, izguba zavesti (tudi mioklonične konvulzije pri otrocih), bolečine v trebuhu, navzea in bruhanje. Pojavijo se lahko tudi krvavitve v prebavilih in motnje delovanja jeter in ledvic. Možni simptomi so še padec krvnega tlaka, dihalna depresija ali cianoza.

Pri hujši zastrupitvi lahko pride do metabolične acidoze.

Terapevtski ukrepi v primeru prevelikega odmerjanja

Specifičnega antidota ni na voljo.

Terapevtski ukrepi pri zastrupitve se izvajajo glede na obseg, fazo in klinične simptome zastrupitve v skladu z običajnimi ukrepi na oddelku za intenzivno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; derivati propionske kisline

Oznaka ATC: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki se je v običajnih eksperimentalnih modelih vnetja na živalih izkazalo za učinkovito z zaviranjem sinteze prostaglandinov. Ibuprofen pri človeku zmanjšuje vnetno bolečino, oteklino in zvišano telesno temperaturo. Ibuprofen tudi reverzibilno zavira z ADP- in s kolagenom sproženo agregacijo trombocitov.

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

Absorpcija

Pri peroralni uporabi se ibuprofen deloma absorbira že v želodcu, popolnoma pa nato v tankem črevesu. Najvišje plazemske koncentracije po peroralni uporabi farmacevtske oblike z normalnim sproščanjem so dosežene v 1-2 urah.

Biotransformacija in izločanje

Po presnovi v jetrih (hidroksilacija, karboksilacija) se farmakološko neaktivni presnovki popolnoma izločijo, predvsem skozi ledvice (90 %), v manjši meri pa tudi z žolčem. Razpolovni čas izločanja tako pri zdravih osebah kot pri bolnikih z boleznijo jeter ali ledvic znaša od 1,8 do 3,5 ure. Vezava na plazemske proteine je približno 99-odstotna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na živalih se je subkronična in kronična toksičnost ibuprofena kazala v glavnem v obliki lezij in razjed v prebavilih.

Pri *in vitro* ter *in vivo* študijah ibuprofena niso ugotovili klinično pomembnih dokazov za mutagenost ibuprofena. V študijah na podganah in miših niso ugotovili kancerogenih učinkov ibuprofena.

Ibuprofen pri kunčjih samicah zavira ovulacijo in pri različnih živalskih vrstah (kunci, podgane, miši) povzroča motnje implantacije. Eksperimentalne študije na podganah in kuncih so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Pri uporabi odmerkov, ki so bili toksični za matere, so pri mladičih poročali o večji pojavnosti malformacij (ventrikularne septalne malformacije).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)

brezvodna citronska kislina

natrijev citrat

natrijev saharinat

natrijev klorid

hipromeloza

ksantanski gumi

tekoči maltitol

glicerol (E422)

aroma jagode (arome, identične naravnim snovem, aromatični pripravki, maltodekstrin (na osnovi koruze), trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520), dodan benzilalkohol)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju: 6 mesecev
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni potrebnih posebnih navodil. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumeno-rjava plastenka iz polietilentereftalata (PET) z za otroke varno zaporko in z zamaškom iz polietilena nizke gostote s 100 ml, 150 ml in 200 ml peroralne suspenzije.

Ovojnini je priložena odmerna brizga, graduirana v korakih po 0,25 ml, in sicer do 5 ml, z batom iz polipropilena visoke gostote in polipropilenskim telesom brizge.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/13/00485/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25.01.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 10.06.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.03.2018