

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuprofen B. Braun za otroke 200 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 4 mg ibuprofena.
Ena 50 ml plastenka vsebuje 200 mg ibuprofena.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 9,10 mg natrijevega klorida (3,58 mg natrija).
Ena 50 ml plastenka vsebuje 455 mg natrijevega klorida (179 mg natrija).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna do bledo rumena raztopina za infundiranje, brez delcev.

pH: 6,8-7,8

Osmolarnost: 310-360 mOsm/l

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ibuprofen B. Braun je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje akutne zmerne bolečine in za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje zvišane telesne temperature pri mladostnikih in otrocih s telesno maso nad 20 kg in starih 6 let in več, kadar je intravensko dajanje klinično upravičeno in drugi načini uporabe niso mogoči.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Uporabo je treba omejiti na primere, ko je peroralno dajanje neprimerno. Bolniki morajo takoj, ko je to mogoče, preiti na preoralno zdravljenje.

Zdravilo je indicirano le za kratkotrajno zdravljenje in ne sme biti daljše od 3 dni.

Ohraniti je treba primerno hidracijo bolnika, da zmanjšamo tveganje morebitnih neželenih učinkov na ledvični ravni.

Priporočeni odmerek ibuprofena za otroke in mladostnike temelji na telesni masi ali starosti. Praviloma je priporočeni dnevni odmerek 20 do 30 mg/kg telesne mase, razdeljen na tri do štiri enkratne odmerke (5–10 mg/kg):

Otroci s telesno maso 20 do 29 kg (stari 6–9 let): 200 mg ibuprofena do 3-krat na dan, največjega dnevnega odmerka 600 mg se ne sme preseči.

Otroci s telesno maso 30 do 39 kg (stari 10–11 let): 200 mg ibuprofena do 4-krat na dan, največjega dnevnega odmerka 800 mg se ne sme preseči.

Mladostniki s telesno maso 40 kg ali več (stari 12–17 let): 200 do 400 mg ibuprofena do 3-krat na dan, največjega dnevnega odmerka 1200 mg se ne sme preseči.

Zdravilo ni priporočljivo za otroke s telesno maso manj kot 20 kg ali mlajše od 6 let.

Ustrezen interval odmerjanja je treba izbrati v skladu s simptomatologijo in z upoštevanjem največjega dnevnega odmerka. Med odmerki mora miniti najmanj 6 ur. Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči.

Ledvična insuficienca

Pri uporabi NSAID (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs– nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila) pri bolnikih z ledvično insuficienco so potrebni previdnostni ukrepi. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba začetni odmerek zmanjšati in uporabljati čim nižje odmerke le toliko časa, kot je potrebno za obvladovanje simptomov, ter spremljati delovanje ledvic. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3).

Jetrna insuficienca

Pri uporabi NSAID pri tej populaciji je potrebna previdnost, čeprav razlik v farmakokinetičnem profilu niso opazili. Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno insuficienco je treba zdravljenje začeti z zmanjšanimi odmerki in uporabljati čim nižji odmerek le toliko časa, kot je potrebno za obvladovanje simptomov, bolnike pa je treba pozorno spremljati. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za intravensko uporabo. To zdravilo smejo dajati le usposobljeni zdravstveni delavci v ustanovah, kjer je za zdravljenje na voljo ustrezna oprema.

Raztopino je treba dati v obliki 30-minutne intravenske infuzije.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino, na druga NSAID ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bronhospazem, astma, rinitis, angioedem ali urtikarija v povezavi z jemanjem acetilsalicilne kisline (ASA) ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) v anamnezi;
- stanja, ki vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvi ali aktivno krvavitev, kot je trombocitopenija;
- aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza ponavljajoče se peptične razjede/krvavitve (vsaj dve ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve);
- krvavitve ali perforacije v prebavilih po predhodnem zdravljenju z NSAID v anamnezi;
- možgansko-žilna ali druga aktivna krvavitev;
- huda jetrna ali ledvična insuficienca;
- hudo srčno popuščanje (NYHA, razred IV);
- huda dehidracija (ki jo povzroči bruhanje, driska ali nezadosten vnos tekočine);
- nosečnost, v zadnjem trimesečju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajši čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.8).

Sočasni uporabi ibuprofena in drugih NSAID, vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (koksibi), se je treba izogibati.

Tveganja za prebavila

Pri zdravljenju z vsemi NSAID so poročali o gastrointestinalnih (GI) krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko smrtne, in sicer z opozorilnimi simptomi ali anamnezo resnih GI dogodkov ali brez njih.

Tveganje za pojav GI krvavitev, razjed ali perforacij je večje pri večjih odmerkih NSAID in pri bolnikih z anamnezo razjed, zlasti v primeru zapletov v obliki krvavitev ali perforacij (glejte poglavje 4.3). Ti bolniki naj začnejo zdravljenje z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Pri teh bolnikih in pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline (ASA) ali drugimi zdravili, ki bodo verjetno povečala tveganje za prebavila (glejte spodaj in tudi poglavje 4.5), je treba razmisliti o uvedbi kombiniranega zdravljenja z zaščitnimi zdravili (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke).

Bolnikom z anamnezo GI toksičnosti je treba naročiti, da morajo obvestiti zdravnika o kakršnih koli nenavadnih abdominalnih simptomih (predvsem GI krvavitvah), zlasti v začetnih fazah zdravljenja.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi druga zdravila, ki povečujejo tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, na primer peroralne kortikosteroide, antikoagulate, kot je varfarin, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali antitrombotike, kot je acetilsalicilna kislina (ASA), je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki prejema ibuprofen, pojavijo GI krvavitve ali razjede, je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.3).

NSAID je treba uporabljati previdno tudi pri bolnikih z anamnezo boleznih prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se takšna stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Srčno-žilni in možgansko-žilni učinki

Klinične študije kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti v velikih odmerkih (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo povečanega tveganja za arterijske trombotične dogodke pri uporabi majhnega odmerka ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan).

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA, razred II-III), potrjeno ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom le po skrbni presoji, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom.

Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus).

Hude kožne reakcije

V zvezi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, pri čemer so bile nekatere od njih smrtne, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8).

Zdi se, da te reakcije bolnike najbolj ogrožajo v zgodnjem obdobju zdravljenja, saj se reakcija večinoma pojavi v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Ibuprofen je treba ukiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj in lezije na sluznicah, ali drugih znakih preobčutljivosti.

Jetrna ali ledvična insuficienca ali dehidracija

Ibuprofen je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo bolezni jeter ali ledvic, zlasti pri sočasnem zdravljenju z diuretiki, saj lahko zaviranje prostaglandinov povzroči zastajanje tekočine v telesu in motnje v delovanju ledvic. Tem bolnikom je treba ibuprofen dajati v najmanjšem možnem odmerku, hkrati pa redno spremljati delovanje ledvic.

Pri dehidriranih otrocih in mladostnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic. V primeru dehidracije je treba zagotoviti zadosten vnos tekočine. Posebna previdnost je potrebna pri dehidriranih bolnikih, na primer zaradi driske, saj bi dehidracija lahko bila sprožilni dejavnik za razvoj odpovedi ledvic.

Redna uporaba analgetikov, zlasti kombinacij različnih analgetskih snovi, lahko povzroči okvaro ledvic, pri čemer obstaja tveganje ledvične insuficience (nefropatija zaradi analgetika). To tveganje je večje pri bolnikih z ledvično insuficienco, srčnim popuščanjem, nepravilnim delovanjem jeter, ter bolnikih, ki jemljejo diuretike ali zaviralce ACE. Po prekinitvi zdravljenja z NSAID se običajno povrne stanje bolnika pred zdravljenjem.

Kot druga NSAID, lahko ibuprofen povzroči blago prehodno zvišanje nekaterih parametrov delovanja jeter in tudi pomembno povečanje transaminaz. V primeru pomembnega povečanja teh parametrov je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Anafilaktoidne reakcije

Kot standardna praksa pri intravenski infuziji je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika, zlasti na začetku infundiranja, da bi zaznali morebitno anafilaktično reakcijo zaradi zdravilne učinkovine ali pomožnih snovi.

Zelo redko so opazili hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po dajanju zdravila Ibuprofen B. Braun je treba zdravljenje prekiniti in določiti simptomatsko zdravljenje. Strokovno osebje mora skladno s simptomi izvesti vse potrebne medicinske ukrepe.

Bolezni dihal

Pri dajanju tega zdravila bolnikom, ki trpijo za ali imajo anamnezo bronhialne astme, kroničnega rinitisa ali alergijskih bolezni, je potrebna previdnost, saj so poročali, da so NSAID pri teh bolnikih povzročila bronhospazem, urtikarijo ali angioedem.

Hematološki učinki

Ibuprofen lahko začasno zavre delovanje (agregacijo) trombocitov, kar podaljša čas krvavitve in tveganje za krvavitve.

Ibuprofen je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih, ki prejemajo acetilsalicilno kislino za zaviranje agregacije trombocitov (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Bolnike z motnjami koagulacije ali med kirurškim posegom je treba zato spremljati.

Posebna zdravniška pozornost je potrebna ob uporabi pri bolnikih takoj po večjem kirurškem posegu.

Pri daljšem dajanju ibuprofena je treba redno preverjati vrednosti jetrnih parametrov, delovanje ledvic in krvno sliko.

Pri bolnikih s prirojeno motnjo presnove porfirina (npr. akutno intermitentno porfirijo) se ibuprofen lahko uporabi šele po natančni oceni koristi in tveganja.

Pri sočasnem uživanju alkohola in NSAID se lahko okrepijo neželeni učinki, povezani z zdravilno učinkovino, zlasti učinki na prebavni trakt ali osrednje živčevje.

Pri bolnikih z določenimi stanji je potrebna posebna previdnost, saj se lahko ta poslabšajo:

- pri bolnikih, ki so se že alergično odzvali na druge snovi, saj pri njih obstaja povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij tudi pri uporabi tega zdravila;
- pri bolnikih, ki trpijo za senenim nahodom, nosnimi polipi ali kronično obstruktivno boleznijo dihal, saj zanje obstaja povečano tveganje za alergijsko reakcijo. Ta se lahko pojavi kot napadi astme (tako imenovana analgetska astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

Aseptični meningitis

Pri uporabi ibuprofena pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) so poročali o nekaterih primerih aseptičnega meningitisa. Aseptični meningitis se bo verjetneje pojavil pri bolnikih s SLE in sorodnimi boleznimi vezivnega tkiva, vendar so o njem poročali tudi pri bolnikih brez osnovne kronične bolezni. To je zato treba upoštevati pri uporabi tega zdravila (glejte poglavje 4.8).

Oftalmološki učinki

Pri uporabi peroralnega ibuprofena so poročali o zamegljenem ali poslabšanem vidu, skotomih in spremembah barvnega vida. Če ima bolnik takšne težave, zdravljenje z ibuprofenom prekinite, in bolnika napotite na oftalmološki pregled, ki vključuje osrednje vidno polje in preverjanje barvnega vida.

Drugo

Dolgotrajna uporaba zdravil proti bolečinam lahko povzroči glavobol, ki ga ne smemo zdraviti s še večjimi odmerki zdravila.

V izjemnih primerih lahko norice povzročijo zaplete v obliki hudih kožnih okužb in okužb mehkih tkiv. Za zdaj ni mogoče izključiti možnosti, da jemanje NSAID prispeva k poslabšanju teh okužb. Zato je priporočljivo, da se v primeru noric izognemo uporabi ibuprofena.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Ibuprofen 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 ibuprofen 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.

Motenje laboratorijskih preiskav:

- čas krvavitve (je lahko podaljšan en dan po prekinitvi zdravljenja);
- koncentracija glukoze v krvi (se lahko zmanjša);
- kreatininski očistek (se lahko zmanjša);
- hematokrit ali hemoglobin (se lahko zmanjšata);
- koncentracija dušika sečnine v krvi in koncentracija kreatinina ter kalija v serumu (se lahko povečajo);
- pri testih delovanja jeter: povečane vrednosti transaminaze.

Posebna opozorila/previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi:

To zdravilo vsebuje 179 mg natrija na platenko, kar je enako 9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga NSAID, vključno z zaviralci COX-2 in salicilati

Sočasna uporaba dveh ali več NSAID lahko poveča tveganje za nastanek razjed in krvavitev v prebavilih zaradi sinergijskega učinka. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi ibuprofena in drugih NSAID (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem odmerjanju z acetilsalicilno kislino kompetativno zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav obstajajo negotovosti glede ekstrapolacije teh podatkov za klinično prakso, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardiozaščitni učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Ni verjetno, da bi občasna uporaba ibuprofena imela klinično pomemben učinek (glejte poglavje 5.1).

Litij

Sočasna uporaba ibuprofena z litijevimi pripravki lahko poveča serumsko koncentracijo teh zdravil. Potrebno je preverjanje serumske koncentracije litija.

Srčni glikozidi (digoksin)

NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo hitrost glomerulne filtracije in povečajo plazemske koncentracije srčnih glikozidov. Priporočljivo je spremljanje serumske koncentracije digoksina.

Fenitoin

Pri sočasnem zdravljenju z ibuprofenom se lahko povečajo koncentracije fenitoina v plazmi, zato se lahko poveča tveganje toksičnosti.

Antihipertenzivi (diuretiki, zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in antagonisti angiotenzina II)

Diuretiki in zaviralci ACE lahko povečajo nefrotoksičnost NSAID. NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pri bolnikih z oslabiljeno ledvično funkcijo (npr. pri dehidriranih bolnikih) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE in antagonistov angiotenzina II z zdravili, ki zavirajo ciklooksigenazo, vodi do nadaljnjega poslabšanja delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki pa je običajno reverzibilna. Pri takšnih kombinacijah je torej potrebna previdnost. Bolnikom je treba naročiti, naj pijejo dovolj tekočine. Na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih je treba preveriti delovanje ledvic.

Sočasno dajanje ibuprofena in zaviralcev ACE lahko privede do hiperkaliemije.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Sočasna uporaba lahko povzroči hiperkaliemijo (priporočljivo je preverjanje koncentracije kalija v serumu).

Kaptopril

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

Kortikosteroidi

Tveganje za razjede ali krvavitve v prebavilih je povečano (glejte poglavje 4.4).

Antitrombotiki (npr. klopido­grel in tiklopidin) in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Tveganje za krvavitve v prebavilih je povečano (glejte poglavje 4.4). NSAID ne smemo kombinirati s tiklopidinom zaradi nevarnosti sinergijskega učinka na zaviranje delovanja trombocitov.

Metotreksat

NSAID zavirajo tubularno izločanje metotreksata, zaradi nekaterih oblik presnovnega medsebojnega delovanja pa lahko pride do zmanjšane­ga očistka metotreksata. Uporaba ibuprofena v 24 urah pred dajanjem metotreksata ali po njem lahko vodi do povečanja koncentracije metotreksata in toksičnega učinka. Zato se je treba izogniti sočasni uporabi NSAID in visokih odmerkov metotreksata. Prav tako je treba upoštevati možnost pojava medsebojnega delovanja pri zdravljenju z nizkimi odmerki metotreksata, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri kombiniranem zdravljenju je treba spremljati delovanje ledvic.

Ciklosporin

Pri sočasnem dajanju nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil se poveča tveganje za okvare ledvic, ki jih povzročata ciklosporin. Tega učinka ni mogoče izključiti niti za kombinacijo ciklosporina in ibuprofena.

Antikoagulanti

NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4). V primeru sočasne­ga zdravljenja je priporočljivo spremljanje stanja strjevanja krvi.

Sulfonilsečnina

NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin. V primeru sočasne­ga zdravljenja je priporočljivo spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Takrolimus

Povečano tveganje nefrotoksičnosti.

Zidovudin

Obstajajo dokazi o povečanem tveganju za hemartrozo in hematome pri hemofilikih okuženih z virusom HIV, ki so prejeli sočasno zdravljenje z zidovudinom in ibuprofenom. Lahko obstaja povečano tveganje za hematotoksičnost ob sočasni uporabi zidovudina in NSAID. Priporočljivo je preverjanje krvne slike 1-2 tedna po začetku sočasne uporabe.

Probenecid in sulfinpirazon

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

Kinolonski antibiotiki

Podatki iz raziskav na živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki jemljejo NSAID in kinolone, lahko torej obstaja povečano tveganje za pojav konvulzij.

Zaviralci CYP2C9

Sočasna uporaba ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost za ibuprofen (substrat encima CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralcema CYP2C9) so ugotovili, da se je izpostavljenost za S(+) ibuprofen povečala za 80 do 100 %. Pri sočasni uporabi ibuprofena in močnih zaviralcev CYP2C9 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, zlasti pri sočasni uporabi velikih odmerkov ibuprofena in vorikonazola ali flukonazola.

Mifepriston

Pri uporabi NSAID v 8-12 dneh po dajanju mifepristona se lahko učinek mifepristona zmanjša.

Alkohol

Uporabi ibuprofena pri posameznikih, ki kronično uživajo alkohol (14-20 pijač/teden ali več), se je treba izogniti zaradi povečanega tveganja za pomembne neželene učinke na prebavilih, vključno s krvavitvijo.

Aminoglikozidi

NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov in povečajo njihovo toksičnost. Pri sočasnem dajanju z ibuprofenom je priporočljivo strogo spremljanje koncentracije aminoglikozidov v serumu.

Rastlinski izvlečki

Dvokrpi ginko lahko ob uporabi NSAID poveča tveganje za krvavitev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na možnost povečanega tveganja za splav in malformacije srca ter gastroshizo pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov na začetku nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno stopnjuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih poveča izgube pred implantacijo in po njej ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze pri živalih ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi (poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba ibuprofena povzroči oligohidramnija 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. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato ibuprofena ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen uporabljamo pri ženski, ki poskuša zanositi, ali je v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Čeprav je intravenski ibuprofen indiciran samo za zdravljenje do 3 dni, je treba po večdnevni izpostavljenosti ibuprofenu od 20. tedna nosečnosti dalje razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija

in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z ibuprofenom ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov:

- izpostavijo plod:
 - kardiopulmonarni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
 - motnji delovanja ledvic (glejte zgoraj);
- izpostavijo mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti:
 - morebitnemu podaljšanju časa krvavitve; to je protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;
 - zavrtju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Posledično je uporaba ibuprofena v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki lahko v nizkih koncentracijah prehajajo v materino mleko. Zaenkrat niso znani nobeni škodljivi učinki na dojenčke, zato prekinitve dojenja običajno ni potrebna pri kratkoročnem zdravljenju z nizkimi odmerki, dojenje pa je priporočljivo prekiniti pri uporabi odmerkov, večjih od 1200 mg na dan ali v daljšem obdobju zaradi možnosti zaviranja sinteze prostaglandina pri novorojenčku.

Plodnost

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov, poslabšajo plodnost ženske zaradi učinka na ovulacijo. Vpliv preneha po prekinitvi zdravljenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ob enkratni ali kratkoročni uporabi zdravila previdnostni ukrepi niso potrebni. Vendar pa lahko pomembni neželeni učinki, kot sta utrujenost in vrtoglavica, poslabšata odzivnost in sposobnost za vožnjo vozil in/ali upravljanje s stroji. To zlasti velja pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Ocene neželenih učinkov temeljijo na naslednjih stopnjah pogostnosti:

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: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Najpogosteje opaženi neželeni učinki se nanašajo na prebavila. Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacije ali GI krvavitve, včasih s smrtnim izidom. Po uporabi tega zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, napenjanju, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu ter poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje je bil opažen gastritis. Od višine odmerka in trajanja uporabe je odvisno zlasti tveganje za krvavitve v prebavilih.

Zelo redko so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z reakcijami na mestu infundiranja in anafilaktičnim šokom) in hudih kožnih neželenih učinkih, kot so bulozne reakcije,

vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom), multifornim eritemom in alopecijo.

Poročali so o poslabšanju z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), ki sovpadajo z uporabo nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Med okužbo z virusom noric lahko pride do fotosenzitivnosti, alergijskega vaskulitisa in v izjemnih primerih do zapletov v obliki hudih kožnih okužb in okužb mehkih tkiv (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg/dan) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki	Poročali so o poslabšanju z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), ki sovpadajo z uporabo nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	Motnje tvorbe krvnih celic (anemija, agranulocitoza, levkopenija, trombocitopenija in pancitopenija). Prvi znaki so: povišana telesna temperatura, vnetje grla, površinske rane v ustih, gripi podobni simptomi, huda psihofizična oslabeledost in krvavitve iz nosu in na koži.
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivostne reakcije s kožnimi izpuščaji in srbenjem ter napadi astme (lahko s padcem krvnega tlaka).
	Zelo redki	Sistemski lupus eritematosus, hude preobčutljivostne reakcije, edem obraza, otekanje jezika, otekanje notranjosti grla z zožitvijo dihalnih poti, težko dihanje, palpitacije, hipotenzija in smrtno nevaren šok).
Psihiatrične motnje	Občasni	tesnoba, nemir
	Redki	psihotične reakcije, živčnost, razdražljivost, zmedenost ali dezorientiranost in depresija
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	izčrpanost ali nespečnost, glavobol, omotica
	Občasni	nespečnost, vznemirjenost, razdražljivost ali utrujenost
	Zelo redki	Aseptični meningitis (trd vrat, glavobol, navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura ali zmedenost). Zdi se, da so k temu nagnjeni bolniki z avtoimunskimi boleznimi (SLE, mešano boleznijo vezivnega tkiva).
Očesne bolezni	Občasni	motnje vida
	Redki	reverzibilna toksična ambliopija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	vrtočlavica
	Občasni	tinitus
	Redki	motnje sluha
Srčne bolezni	Zelo redki	palpitacije, 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	Zelo pogosti	Piroza, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, napenjanje, driska, zaprtje in rahla izguba krvi iz prebavil, ki lahko v

		izjemnih okoliščinah povzroči anemijo.
	Pogosti	Razjede v prebavilih, potencialno s krvavitvami in perforacijami. Ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni.
	Občasni	gastritis
	Redki	Stenoza požiralnika, poslabšanje divertikuloze, nespecifični hemoragični kolitis. Če pride do krvavitve v prebavilih, lahko to povzroči anemijo in hematemezo.
	Zelo redki	ezofagitis, pankreatitis, nastanek membranskih zožitev v črevesju
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	zlatenica, jetrna disfunkcija, jetrna okvara, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, akutni hepatitis
	Neznana pogostnost	jetrna insuficienca
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	kožni izpuščaji
	Občasni	urtikarija, pruritus, purpura (vključno z alergijsko purpuro), kožni izpuščaji
	Zelo redki	Bulozne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom), multiformnim eritemom in alopecijo. Fotosenzitivne reakcije in alergijski vaskulitis. V izjemnih primerih lahko pri okužbi z noricami pride do zapletov v obliki hudih kožnih okužb in okužb mehkih tkiv (glejte tudi »Infekcijske in parazitske bolezni«).
	Neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	otrdel vrat
Bolezni sečil	Občasni	Zmanjšano izločanje seča in nastanek edemov, zlasti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali ledvično insuficienco, nefrotski sindrom in intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna ledvična insuficienca.
	Redki	Okvara ledvičnega tkiva (papilarna nekroza), zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, povečana serumska koncentracija sečne kisline v krvi.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	bolečina in pekoč občutek na mestu aplikacije
	Neznana pogostnost	reakcije na mestu injiciranja, kot so oteklina, hematoma ali krvavitev

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

Motnje osrednjega živčevja vključujejo glavobol, tinitus, zmedenost, ataksijo, nistagmus, pa tudi bolečine v trebuhu, navzeo in bruhanje, ki se lahko pojavijo kot simptom prevelikega odmerjanja. Pri resnejših zastrupitvah se lahko pojavijo zaspanost, izguba zavesti, konvulzije (zlasti pri otrocih), omotica, hematurija, hipotermija. Mogoče so tudi krvavitve v prebavilih in motnje v delovanju jeter in ledvic. Pojavijo se lahko tudi hipotenzija, respiratorna depresija in cianoza.

Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze.

Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, specifičnega antidota ni.

Možnosti terapijskega zdravljenja zastrupitve so odvisne od obsega, ravni in kliničnih simptomov v skladu z običajno prakso na oddelku za intenzivno nego.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: *nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline, ibuprofen*.

Oznaka ATC: *M01AE01*

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo, ki je bilo dokazano učinkovito v običajnih poskusnih modelih vnetja pri živalih, verjetno zaradi zaviranja sinteze prostaglandinov. Pri ljudeh ima ibuprofen antipiretični učinek, zmanjšuje vnetno bolečino in otekanje. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira z ADP in kolagenom sproženo agregacijo trombocitov.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem odmerjanju z acetilsalicilno kislino kompetitivno zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije kažejo, da je pri enkratnem 400 mg odmerku ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 minutah po odmerjanju acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (81 mg) prišlo do zmanjšanja učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav obstajajo negotovosti glede ekstrapolacije teh podatkov v klinično prakso, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardiozaščitni učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Ni verjetno, da bi občasna uporaba ibuprofena imela klinično pomemben učinek (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

To zdravilo se daje intravensko, zato ni absorpcijskega procesa, biološka uporabnost ibuprofena pa je 100 %.

Po intravenskem dajanju ibuprofena pri ljudeh je največja koncentracija (C_{max}) S-enantiomera (aktivnega) in R-enantiomera dosežena po približno 40 minutah pri 30-minutnem času infundiranja.

Porazdelitev

Ocenjen volumen porazdelitve je od 0,11 do 0,21 l/kg.

Ibuprofen se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Ibuprofen se v jetrih presnovi v dva neaktivna presnovka, ki se skupaj z nepresnovljenim ibuprofenom nespremenjena ali kot konjugata izločita preko ledvic.

Po peroralni uporabi se ibuprofen delno absorbira že v želodcu, popolnoma pa v tankem črevesu. Po presnovi v jetrih (s hidrosilacijo in karboksilacijo) se farmakološko neaktivni presnovki v celoti izločijo, večinoma skozi ledvice (90 %), delno pa tudi z žolčem.

Izločanje

Izločanje prek ledvic je hitro in popolno. Razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

Linearnost/nelinearnost

Ibuprofen kaže linearnost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času po enkratni aplikaciji (v območju od 200 do 800 mg).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Obstaja korelacija med plazemsko koncentracijo ibuprofena, njegovimi farmakodinamičnimi lastnostmi in celotnim varnostnim profilom. Farmakokinetika ibuprofena po intravenski in peroralni uporabi je stereoselektivna.

Mehanizem delovanja in farmakologija intravenskega ibuprofena se ne razlikujeta od mehanizma peroralnega ibuprofena.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro so poročali o povečani vrednosti nevezanega (S)-ibuprofena, višjih vrednostih AUC za (S)-ibuprofen in povečanem razmerju AUC enantiomer (S/R) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino.

Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na dializi je bil povprečni prosti delež ibuprofena približno 3 % v primerjavi s približno 1 % pri zdravih prostovoljcih. Zaradi hude okvare delovanja ledvic lahko pride do kopičenja metabolitov ibuprofena. Pomen tega učinka ni znan. Metabolite je mogoče odstraniti s hemodializo (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Jetrna okvara

Pri bolnikih s cirozo in z zmerno jetrno okvaro (rezultat testa Child Pugh 6-10), ki so se zdravili z racemnim ibuprofenom, so opazili v povprečju 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa, razmerje AUC enantiomer (S/R) pa je bilo bistveno manjše v primerjavi z zdravo kontrolno skupino, kar kaže na poslabšanje presnovne inverzije (R)-ibuprofena v aktivni (S)-enantiomer (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Kaže, da je farmakokinetični profil ibuprofena v predvideni pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na živalih se subkronična in kronična toksičnost ibuprofena kaže predvsem v obliki lezij in razjed v prebavnem traktu. Študije *in vitro* in *in vivo* niso dale nobenih klinično pomembnih dokazov o mutagenem potencialu ibuprofena. V študijah na podganah in miših niso našli nobenih dokazov o kancerogenih učinkih ibuprofena.

Ibuprofen je povzročil zavrtje ovulacije pri kunčjih samicah in motnje implantacije pri različnih živalskih vrstah (kuncih, podganah in miših). Eksperimentalne študije na podganah in kuncih so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Pri uporabi odmerkov, ki so bili toksični za samice, so pri mladičih podgan poročali o povečani incidenci malformacij (ventrikularni septalni defekti).

Zdravilna učinkovina ibuprofen predstavlja okoljsko tveganje za vodno okolje, zlasti za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

L-arginin
natrijev klorid
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojnjina je 50 ml LDPE plastenka s Twincap zaporko v škatlah po 10 in 20 plastenkov po 50 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je indicirano le za enkratno uporabo; morebitno neporabljeno raztopino je treba zavreči. Pred dajanjem je treba raztopino pregledati, da se prepričate, ali je bistra in brezbarvna do blede rumena. Raztopine ne uporabljajte, če opazite kakršne koli delce.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Nemčija

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

H/17/02364/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 8. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 3. 2023