

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuprofen Kabi 400 mg raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 4 mg ibuprofena.

Ena 100 ml plastenka vsebuje 400 mg ibuprofena.

Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml raztopine vsebuje 3,71 mg natrija.

Ena 100 ml plastenka vsebuje 371 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra in brezbarvna raztopina za infundiranje.

pH: 7,2 – 8,0

Osmolarnost: 270 – 330 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ibuprofen Kabi je indicirano pri odraslih:

- za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje akutne zmerne bolečine in
 - za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje povišane telesne temperature,
- kadar je intravensko dajanje klinično upravičeno in kadar 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).

Bolniki morajo takoj, ko je to mogoče, preiti na peroralno zdravljenje.

Zdravilo je indicirano samo za kratkotrajno akutno zdravljenje in ga ne smemo uporabljati več kot 3 dni.

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

Odrasli

Priporočeni odmerek je 400 mg ibuprofena vsakih 6 – 8 ur, kot je potrebno. Največji priporočeni dnevni odmerek je 1200 mg in ga ne smemo prekoračiti.

Posebne skupine

Starejši bolniki

Pri zdravljenju starejših bolnikov so potrebni previdnostni ukrepi, saj so ti na splošno bolj nagnjeni k neželenim učinkom (glejte poglavji 4.4 in 4.8) in je pri njih verjetneje, da imajo motnje delovanja ledvic, jeter, srca in ožilja, ter da sočasno uporabljajo druga zdravila. Zdravljenje je treba preverjati v

rednih časovnih presledkih in ga prekiniti, če ni opaziti koristi ali se pojavi intoleranca.

Ledvična okvara

Pri uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in protirevmatičnih zdravil (NSAID - *nonsteroidal anti-inflammatory drug*) pri bolnikih z ledvično insuficienco so potrebni previdnostni ukrepi. Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba začetni odmerek zmanjšati ter spremljati delovanje ledvic. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

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 jih pozorno spremljati. Zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ibuprofen Kabi pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Zato se zdravila Ibuprofen Kabi ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

Način uporabe

Za intravensko uporabo.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino 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 in protirevmatičnih 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 - *New York Heart Association* razred IV);
- huda dehidracija (ki jo povzroči bruhanje, driska ali nezadosten vnos tekočine);
- nosečnost, v zadnjem tromesečju (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnosti ukrepi

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka v najkrajšem možnem času, potrebnem za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.8).

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

Pri starejših bolnikih je pogostnost neželenih učinkov NSAID povečana, zlasti krvavitve in perforacije v prebavilih, ki se lahko končajo s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Tveganja za prebavila

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

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) ter pri starejših bolnikih. 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 - *acetylsalicylic acid*) 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 protonске črpalke).

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

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo tudi druga zdravila, ki povečujejo tveganje za nastanek razjed ali krvavitve, 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 zdravilo Ibuprofen Kabi, pojavijo GI krvavitve ali razjede, je treba zdravljenje ukiniti (glejte poglavje 4.3).

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

Srčno-žilni in možganskožilni 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).

Bolnike 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 (2400 mg/dan). Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

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

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

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

Jetna ali ledvična insuficienca

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.

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 analgetičnih učinkovin, lahko povzroči okvaro ledvic, pri čemer obstaja tveganje ledvične insuficiencie (nefropatija zaradi analgetika). To tveganje je večje pri starejših bolnikih in bolnikih z ledvično insuficienco, srčnim popuščanjem, motnjo delovanja jeter, ki jemljejo diuretike ali zaviralce angiotenzinske konvertaze (ACE - *Angiotensin converting enzyme*). Po prekinitvi zdravljenja z NSAID se običajno povrne stanje bolnika pred zdravljenjem. Ibuprofen lahko 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 infuzije, da bi zaznali morebitno anafilaktično reakcijo zaradi učinkovine ali pomožnih snovi. Zelo redko so opazili hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po dajanju zdravila z ibuprofenom 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 krvnih ploščic (agregacijo trombocitov), kar poveča čas krvavitve in tveganje za krvavitve.

Ibuprofen je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih, ki prejemajo acetilsalicilno kislino (ASA) 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 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 analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

Aseptični meningitis

Pri uporabi ibuprofena pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - *systemic lupus erythematosus*) 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).

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Ibuprofen Kabi lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo Ibuprofen Kabi 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.

Oftalmološki učinki

Pri uporabi ibuprofena za peroralno uporabo so poročali o zamegljenem ali poslabšanem vidu, skotomih in spremembah barvnega vida. Če se bolnik pritožuje glede tega, 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.

NSAID lahko prikrijejo simptome sočasnih okužb.

Vpliv na laboratorijske preiskave

- 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 iz sečnine izvirajočega dušika v krvi in koncentracija kreatinina ter kalija v serumu (se lahko povečajo);
- pri testih delovanja jeter: povečane vrednosti transaminaz.

Previdnostni ukrepi glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 371 mg natrija na platenko, kar je enako 18,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO (*svetovna zdravstvena organizacija*) in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Druga NSAID, vključno z zaviralci COX-2 in salicilatov

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.

Eksploimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino kompetitivno 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. Malo verjetno je, da bi občasna uporaba ibuprofena imela klinično pomemben učinek (glejte poglavje 5.1).

Litij

Sočasna uporaba zdravila Ibuprofen Kabi z litijevimi pripravki lahko poveča serumsko koncentracijo litija. Ob pravilni uporabi zdravila Ibuprofen Kabi (največ 3 dni) preverjanje ravni litija v serumu praviloma ni potrebno.

Digoksin

Sočasna uporaba zdravila Ibuprofen Kabi z digoksinom lahko poveča serumsko koncentracijo digoksina. Ob pravilni uporabi zdravila Ibuprofen Kabi (največ 3 dni) preverjanje ravni digoksina v serumu praviloma ni potrebno.

Fenitoin

Sočasna uporaba zdravila Ibuprofen Kabi z fenitoinom lahko poveča serumsko koncentracijo fenitoina. Ob pravilni uporabi zdravila Ibuprofen Kabi (največ 3 dni) preverjanje ravni fenitoina v serumu praviloma ni potrebno.

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 oslABLjeno ledvično funkcijo (npr. pri dehidriranih bolnikih ali pri starejših bolnikih z oslABLjenim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE,

antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, vodi do nadaljnega poslabšanja delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki pa je običajno reverzibilna. Pri takšnih kombinacijah je torej potrebna previdnost, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom je treba naročiti, naj pijejo dovolj tekočine, prav tako je potrebno redno preverjanje delovanja ledvic takoj po začetku sočasnega zdravljenja.

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, selective serotonin reuptake inhibitors)

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

Metotreksat

NSAID zavirajo tubularno izločanje metotreksata, zaradi zmanjšanega očistka metotreksata pa lahko pride do nekaterih oblik presnovnega medsebojnega delovanja. 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 majhnimi odmerki metotreksata, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri kombiniranem zdravljenju je treba delovanje ledvic spremljati.

Ciklosporin

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

Antikoagulantni

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 bolnikih 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 GI neželene učinke, vključno s krvavitvijo.

Aminoglikozidi

NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov in povečajo njihovo toksičnost.

Ekstrakti iz rastlinskih drog

Dvokrpi ginko lahko ob uporabi NSAID poveča tveganje za krvavitve.

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 oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem tromesečju nosečnosti zato ibuprofena ne smemo uporabljati, razen če je nujno potrebno. Če ibuprofen uporabljamo pri ženski, ki poskuša zanositi, ali je v prvem ali drugem tromesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti ibuprofenu od 20. tedna nosečnosti dalje je treba 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 tromesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov:

Izpostavijo plod:

- kardiopulmonarni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- motnji delovanja ledvic, ki lahko napreduje do ledvične odpovedi z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Izpostavijo mater in novorojenčka na koncu nosečnosti:

- podaljšanju časa krvavitve; to je protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi celo pri zelo

- majhnih odmerkih;
- zavrtju krčenja maternice s posledičnim zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Zato je uporaba ibuprofena v tretjem tromesečju 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 ibuprofenom s priporočenimi odmerki.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Enkratna ali kratkoročna uporaba zdravila Ibuprofen Kabi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko pomembni neželeni učinki, kot sta utrujenost in vrtoglavica, poslabšata odzivnost in sposobnost za vožnjo vozil in/ali upravljanje strojev. 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Najpogosteje opaženi neželeni učinki se nanašajo na prebavila. Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacije ali gastrointestinalne (GI) krvavitve, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). 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 velikosti 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 resnih 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).

Organski sistemi	Pogostnost	Neželeni učinek
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	Sistemske lupus eritematozus, hude preobčutljivostne reakcije, edem obraza, otekline jezika, otekline notranjosti grla z zožitvijo dihalnih poti, težko dihanje, palpitacije, hipotenzija in nevaren šok, ki se lahko konča s smrtnim izidom.
Psihotrične 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
	Neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Žilne bolezni	Zelo redki	arterijska hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	astma, bronhospazem, dispneja in sopenje
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, motnja delovanja jeter, jetrna okvara, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, akutni hepatitis
	Neznana pogostnost	jetrna insuficienca
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	kožni izpuščaj
	Občasni	urtikarija, pruritus, purpura (vključno z alergijsko purpuro), kožni izpuščaj
	Zelo redki	hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), alopecija. 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 - <i>drug reaction with eosinophilia and systemic Symptoms</i>), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	trd vrat
Bolezni sečil	Občasni	Zmanjšano izločanje urina in nastanek edemov, zlasti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali ledvično insuficienco, nefrotski sindrom, 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 krvavitve

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Motnje osrednjega živčevja vključujejo glavobol, tinitus, zmedenost, nistagmus, omotico, nezavesti, konvulzije (predvsem pri otrocih) in ataksijo, pa tudi bolečine v trebuhu, navzeo in bruhanje, ki se lahko pojavijo kot simptom prevelikega odmerjanja. Poleg tega so mogoče tudi krvavitve v prebavilih in motnje v delovanju jeter in ledvic. Pojavijo se lahko tudi hipotenzija, hiperkaliemija, hipotermija, depresija dihanja in cianoza.

Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze.

Zdravljenje

Zdravljenje je simptomatsko, specifičnega antidota ni.

Terapevtske možnosti za zdravljenje 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*

Oznaka ATC: *M01AE01*

Mehanizem delovanja

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 antipiretičen učinek, zmanjšuje bolečino povezano z vnetjem in otekanje. Poleg tega ibuprofen reverzibilno inhibira z ADP in kolagenom sproženo agregacijo trombocitov.

Farmakodinamični učinki

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino kompetativno zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekateri farmakodinamični študije kažejo, da je pri enkratnem 400 mg odmerku ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 minutah po uporabi acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (odmerek 81 mg) prišlo do zmanjšanja učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacije 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. Malo verjetno je, da bi občasna uporaba ibuprofena imela klinično pomemben učinek (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Zdravilo Ibuprofen Kabi se daje intravensko, zato ni absorpcijskega procesa, biološka uporabnost ibuprofena pa je popolna.

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 l/kg 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 skozi ledvice.

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

Izločanje

Izločanje skozi ledvice je hitro in popolno. Povprečni razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

Linearnost/nelinearnost

Ibuprofen kaže linearnost v območju pod krivuljo plazemske koncentracije po času po enkratni aplikaciji ibuprofena (v odmerku od 200 mg 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 ibuprofena po intravenski uporabi se ne razlikujeta od mehanizma ibuprofena po peroralni uporabi.

Posebne skupine

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ledvično okvaro so poročali o povečani vrednosti nevezanega (S)-ibuprofena, višjih vrednostih AUC za (S)-ibuprofen in povečanih enantiomernih AUC (S/R) razmerjih, 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 (ocena po Child-Pughu 6–10), ki so se zdravili z racemnim ibuprofenom, so opazili v povprečju 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa, enantiomerno razmerje AUC (S/R) pa je bilo bistveno nižje 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).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na živalih so opazili subkronično in kronično toksičnost ibuprofena predvsem v obliki lezij in razjed v prebavnem traktu. Študije *in vitro* in *in vivo* niso pokazale 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).

Ibuprofen predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dodekahidrat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev klorid

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju.

V nasprotnem primeru je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Ne zamrzujte. Plastenko shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina za infundiranje je na voljo v 100 ml LDPE plastenkah v pakiranjih po 10, 20 in 40 plastenk.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Zdravilo Ibuprofen Kabi je indicirano za uporabo kot enkratni odmerek; morebitno neporabljeno raztopino je treba zavreči. Pred dajanjem je treba raztopino pregledati, da se prepričate, da je bistra in brezbarvna. Raztopine ne uporabljajte, če opazite kakršne koli delce.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Str. 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/21/02859/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 11. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 2. 2024