

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DIVERIN 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ibuprofena.
Za seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na obeh straneh.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DIVERIN je nesteroidno protivnetno in protirevmatsko zdravilo. Deluje protivnetno, analgetsko in antipiretsko. Zdravilo DIVERIN je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več in s telesno maso več kot 40 kg.

Uporablja se:

- za lajšanje blagih in zmerno hudih bolečin, npr. bolečin med menstruacijo, migrenskega ali tenzijskega glavobola, zobobola in po kirurških posegih,
- za lajšanje blagih do zmernih revmatskih bolečin, npr. bolečin v križu in sklepih,
- za lajšanje mišičnih in sklepnih bolečin, ki spremljajo različne poškodbe,
- za zniževanje zvišane telesne temperature.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več in s telesno maso več kot 40 kg

Priporočen odmerek je ½ do 1 tableta (200 do 400 mg ibuprofena). Največji dnevni odmerek za samozdravljenje je 3 tablete (1200 mg ibuprofena).

Presledek med odmerki je odvisen od znakov bolezni in največjega dnevnega odmerka, kljub temu pa ne sme biti krajši od 4 do 6 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagajati. Pri starejših bolnikih je pogostnost neželenih učinkov večja, zato jih je treba med zdravljenjem z zdravilom DIVERIN pozorno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z motnjami delovanja ledvic

Bolnikom z blago do zmerno hudo motnjo delovanja ledvic odmerka ni treba zmanjšati. Bolniki s hudo ledvično insuficienco zdravila ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z motnjami delovanja jeter

Bolnikom z blago do zmerno hudo motnjo delovanja jeter odmerka ni treba zmanjšati. Bolniki s hudo jetrno insuficienco zdravila ne smejo jemati (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Otrokom, mlajšim od 12 let in s telesno maso manjšo od 40 kg, se zdravila brez zdravniškega nasveta ne sme dajati.

Trajanje jemanja zdravila

Če uporabe zdravila ni predpisal zdravnik in se simptomi pri odraslem bolniku po 4 dneh ali pri mladostniku po 3 dneh zdravljenja, v primeru lajšanja bolečin ne izboljšajo, je potrebno poiskati zdravniško pomoč.

V primeru samozdravljenja zvišane telesne temperature je potreben posvet z zdravnikom, če se simptomi ne izboljšajo po 3 dneh.

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolniki naj tableto pogoltnejo z zadostno količino vode med jedjo ali po njej. Bolnikom z občutljivim želodcem se svetuje jemanje zdravila DIVERIN med jedjo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druga nesteroidna protivnetna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Anamneza bronhospazma, astme, rinitisa, angioedema ali koprivnice zaradi jemanja acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Nepojasnjene motnje hematopoeze.

Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali anamneza ponavljajoče se aktivne peptične razjede/krvavitve (dve ali več ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve).

Krvavitev ali predrtje v prebavilih po predhodnem zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili v anamnezi.

Možganskožilna ali druga aktivna krvavitev.

Huda motnja delovanja jeter ali ledvic ali hudo srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4).

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Hudo srčno popuščanje (stopnje IV po NYHA).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo DIVERIN je treba dajati previdno:

- bolnikom s sistemskim eritematoznim lupusom in mešano boleznijo vezivnega tkiva (glejte poglavje 4.8) ali prirojeno motnjo v presnovi porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija). V teh primerih se bolnikom jemanje ibuprofena svetuje le po natančni oceni razmerja koristi in tveganj.
- starejšim bolnikom. Pri starejših so neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil pogostejši, še posebej krvavitve in predrtja v prebavilih, kar je lahko usodno (glejte poglavje 4.2).
- bolnikom z motnjami delovanja jeter ali ledvic.
- bolnikom neposredno po obsežnem kirurškem posegu.
- bolnikom z motnjami strjevanja krvi. Ibuprofen lahko prehodno zavre mehanizem strjevanja krvi (agregacijo trombocitov).
- alkoholikom. Tveganje za neželene učinke je večje.
- bolnikom, ki so nagnjeni k različnim oblikam alergije; npr. pri bolnikih s senenim nahodom, nosnimi polipi ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo je tveganje za alergijske reakcije večje (kažejo se z napadi astme, Quinkejevimi edemom ali urtikarijo).
- ženskam, ki načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.6).

Zelo redko so se pojavile hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok). Pri prvih znakih preobčutljivostne reakcije je potrebno zdravljenje z ibuprofenom ustaviti in uvesti ustrezne ukrepe v skladu s simptomi (glejte poglavje 4.8).

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

Krvavitve, razjede in predrtja v prebavilih

Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o pojavu krvavitev, razjed ali predrtij v prebavilih, kar je lahko usodno. Pojavile so se v kateremkoli 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. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim možnim odmerkom. Pri teh bolnikih in bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z manjšimi 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 poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo v anamnezi neželene učinke v prebavilih, še posebej starejši, 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, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Srčno-žilni in možganskožilni učinki

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja so poročali o zadrževanju tekočin, hipertenziji in edemih, povezanih z zdravljenjem z nesteroidnimi antirevmatiki. Pri teh bolnikih je zato potrebna previdnost in posvet z zdravnikom ali farmacevtom pred začetkom jemanja zdravila.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim zvečanim 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 z zvečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

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

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

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

Hudi kožni neželeni učinki

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

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z ibuprofenom nemudoma ukiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Diverin 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 Diverin 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.

Okužba z virusom Varicella zoster

Virus Varicella zoster (VZV) lahko povzroči hude zaplete okužb kože in mehkih tkiv. Možen je vpliv nesteroidnih antirevmatikov na poslabšanje teh okužb, zato uporaba ibuprofena v primeru okužbe z VZV ni priporočljiva.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z obstoječo bronhialno astmo ali alergijskimi reakcijami oziroma z bronhialno astmo ali alergijskimi reakcijami v anamnezi se lahko pojavi bronhospazem.

Učinki na jetra

Če se ibuprofen predpiše bolnikom s poslabšanim delovanjem jeter, jih je potrebno skrbno spremljati, ker se njihovo stanje lahko poslabša.

Pri jemanju ibuprofena se lahko, tako kot pri drugih nesteroidnih antirevmatikih, vrednosti enega ali več jetrnih encimov zvišajo. Če nenormalne vrednosti testov delovanja jeter

vztrajajo ali se poslabšajo, če se razvijejo klinični znaki ali simptomi, ki so skladni z boleznijo jeter ali če se pojavijo drugi znaki (npr. eozinofilija, izpuščaji), je treba uporabo ibuprofena prekiniti. Pri uporabi ibuprofena se lahko hepatitis pojavi brez prodromalnih simptomov. Pri uporabi ibuprofena pri bolnikih z jetrno porfirijo je potrebna previdnost, saj lahko sproži napad.

Pri daljši uporabi ibuprofena je treba spremljati delovanje jeter.

Učinki na ledvice

Pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki, vključno z ibuprofenom, so poročali o zadrževanju tekočine in edemih, zato je potrebna posebna previdnost pri bolnikih z okvarjenim delovanjem srca ali ledvic, hipertenzijo v anamnezi, pri starejših bolnikih, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z diuretiki ali zdravili, ki lahko pomembno vplivajo na ledvično funkcijo, in pri bolnikih z znatnim zmanjšanjem zunajceličnega volumna iz katerega koli vzroka, npr. pred ali po večji operaciji. Pri takšni uporabi ibuprofena se kot previdnostni ukrep priporoča spremljanje delovanja ledvic. Po prekinitvi zdravljenja običajno sledi okrevanje v stanje pred zdravljenjem.

Redno jemanje analgetikov zveča tudi tveganje za ledvično odpoved (analgetična nefropatija), še posebno, če bolnik sočasno jemlje različne analgetike. Pri daljši uporabi ibuprofena je treba spremljati delovanje ledvic.

Glavobol zaradi dolgotrajnega jemanja

Dolgotrajno jemanje analgetikov lahko povzroči glavobol, ki se ga tudi z večjimi odmerki analgetikov ne da lajšati. Če se to pojavi ali obstaja sum, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom in prenehati jemati to zdravilo. Pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali zaradi) redni uporabi zdravil proti glavobolu, je treba upoštevati možnost, da gre za glavobol zaradi prevelikega odmerjanja zdravil.

Aseptični meningitis

Znani so primeri aseptičnega meningitisa, povezanega z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, ki kažejo na preobčutljivostno reakcijo (zaradi časovnega sovpadanja z vnosom zdravila in prenehanja simptomov po prekinitvi uporabe zdravila).

Opozoriti je treba, da so med zdravljenjem z ibuprofenom pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi motnjami (kot sta sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva) opazili posamezne primere simptomov aseptičnega meningitisa (kot so otrdelost vratu, glavobol, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientacija).

Pediatrična populacija

Obstaja tveganje za pojav ledvične okvare pri dehidriranih mladostnikih.

Zdravilo Diverin vsebuje natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibuprofen je treba, tako kot druga nesteroidna protivnetna zdravila, jemati previdno pri sočasnem jemanju z naslednjimi zdravili:

- **Acetilsalicilna kislina:** Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočena 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).

- **Druga nesteroidna protivnetna zdravila (tudi selektivni zaviralci encima ciklooksigenaza-2 in glukokortikoidi):** Večje tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih, zato sočasno jemanje odsvetujemo.
- **Kortikosteroidi:** Večje tveganje za pojav razjed in krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- **Antihipertenzivi** (ACE inhibitorji, blokatorji adrenergičnih receptorjev beta in blokatorji receptorjev za angiotenzin II) in **diuretiki:** Učinek antihipertenzivov in diuretikov se lahko zmanjša. Pri bolnikih z motnjo v delovanju ledvic (npr. dehidrirani ali starejši bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba antihipertenzivov oz. diuretikov in NSAID delovanje ledvic še poslabša, možna je tudi akutna ledvična odpoved (ki je navadno reverzibilna). Bolnikom se svetuje zadostno uživanje tekočin. Redno pa je treba spremljati delovanje ledvic. Sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko povzroči hiperkaliemijo.
- **Antikoagulant:** Nesteroidna protivnetna zdravila lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).
- **Antitrombotična zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs):** Večje tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- **Srčni glikozidi (digoksin), fenitoin, litij, metotreksat, ciklosporin in takrolimus:** Koncentracije digoksina, fenitoina, litija in metotreksata se zvečajo in s tem njihova toksičnost. Med jemanjem ibuprofena in metotreksata naj bo vsaj 24 ur, saj obstajajo dokazi za potencialno zvišanje koncentracij metotreksata v plazmi, kar zveča toksične učinke metotreksata. Pri ciklosporinu in takrolimusu se zveča njuna nefrotoksičnost. Če se zdravilo DIVERIN uporablja v času, priporočenem za samozdravljenje (največ štiri dni), serumskih koncentracij digoksina, fenitoina in litija običajno ni treba spremljati.
- **Zidovudin:** Obstajajo dokazi o zvečanju tveganja za hemartroze in hematome pri hemofilikih, pozitivnih z virusom HIV, če se zidovudin sočasno uporablja z ibuprofenom.
- **Peroralni antidiabetiki (derivati sulfonilsečnine):** V kliničnih študijah so ugotovili, da nesteroidna protivnetna zdravila vplivajo na derivate sulfonilsečnine. Poročali so tudi o posameznih primerih hipoglikemije pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami, ki so jemali ibuprofen, zato se ob sočasni uporabi svetuje spremljanje krvnega sladkorja.
- **Probenecid in sulfinpirazon:** Izločanje ibuprofena se zakasni.
- **Alkohol:** Zveča tveganje za neželene učinke v prebavilih in osrednjem živčevju, nastalih zaradi jemanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.
- **Kinolonski antibiotiki:** Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kinolonske antibiotike in nesteroidna protivnetna zdravila, se lahko poveča tveganje za pojav konvulzij.
- **Flukonazol in vorikonazol:** pri sočasni uporabi ibuprofena in zaviralcev CYP2C9, kakršna sta flukonazol in vorikonazol, je potrebno odmerek ibuprofena zmanjšati, še posebej pri sočasni uporabi velikih odmerkov ibuprofena in vorikonazola ali flukonazola.
- **Holestipol in holestiramin:** Ta zdravila lahko povzročijo zamik ali zmanjšanje absorpcije ibuprofena. Zato se priporoča uporaba ibuprofena in holestipola/holestiramina z razmikom nekaj ur.
- **Gingko biloba:** Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kakršen je ibuprofen, lahko poveča tveganje za nastanek krvavitev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviranje tvorbe 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 poveča tveganje za splav, pojav srčnih malformacij in gastrohize. Pojav srčnih malformacij se je povečal iz 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 postimplantacijskih 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 (glejte poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Diverin povzroči oligohidramnij 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 poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, ki je večina izzvenela po ukinitvi zdravljenja. Zato se med prvim in drugim trimesečjem nosečnosti ibuprofena ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska med prvim ali drugim trimesečjem nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Diverin 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 zdravilom Diverin ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsak izmed zaviralcev sinteze prostaglandinov povzroči

- pri plodu:
 - toksičnost za srce in pljuča (prezgodnja konstrikcija/zaptje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
 - motnje delovanja ledvic (glejte zgoraj);
- pri materi in novorojenčku, ob koncu nosečnosti:
 - možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih,
 - zavrtje krčenja maternice, s posledično zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Posledično je uporaba ibuprofena med tretjim trimesečjem nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Neželeni učinki pri dojenčkih niso znani, zato med kratkotrajnim zdravljenjem z zdravilom DIVERIN dojenja ni treba prekiniti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri kratkotrajnem jemanju ali jemanju enkratnih odmerkov zdravila DIVERIN le-ta ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ker se pri uporabi zdravila DIVERIN v večjih odmerkih lahko pojavijo utrujenost, zaspanost, motnje vida in omotica, lahko v posameznih primerih pride do zmanjšanja sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. Sočasno uživanje alkohola lahko škodljiv vpliv zdravila na sposobnost upravljanja vozil in strojev poveča.

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in pogostnost pojavljanja:

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

Seznam neželenih učinkov vključuje vse neželene učinke, ki so bili zabeleženi med zdravljenjem z ibuprofenom, vključno s tistimi, ki so se pojavili pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki so dolgotrajno jemali velike odmerke zdravila (večje, kot so priporočeni za samozdravljenje).

Pojav neželenih učinkov je odvisen od velikosti odmerka in občutljivosti posameznega bolnika.

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

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo redki: poslabšanje z okužbo povezanega vnetja (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), je bilo povezano z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Če se med uporabo zdravila DIVERIN pojavijo ali poslabšajo znaki okužbe, mora bolnik brez odlašanja poiskati zdravniško pomoč. Ugotoviti je namreč treba, ali obstaja indikacija za protimikrobno oz. antibiotično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Zelo redko je bil pri uporabi ibuprofena opažen aseptični meningitis (predvsem pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi, kot sta sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva) (glejte poglavje 4.4).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaki so: zvišana telesna temperatura, boleče žrelo, razjede v ustih, znaki, podobni gripi, huda izčrpanost, krvavitev iz nosu in kožne krvavitve. V takem primeru je treba bolniku svetovati, naj preneha jemati zdravilo in naj se izogiba vsakemu zdravljenju z analgetikom ali antipiretikom ter poišče zdravniško pomoč.

Med dolgotrajnim zdravljenjem je treba redno spremljati krvno sliko.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivostne reakcije z urtikarijo in srbenjem ter bronhospazem, dispneja, poslabšanje astme, napadi astme (z možnim padcem krvnega tlaka).

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

Zelo redki: hude preobčutljivostne reakcije z znaki, kot so otekanje obraza, jezika in žrela, oteženo dihanje, tahikardija in hipotenzija, ki lahko vodi do življenjsko nevarnega šoka.

Če se pojavi katerikoli od teh simptomov, kar se lahko zgodi že pri prvi uporabi zdravila, je potrebna urgentna zdravniška pomoč.

Psihiatrične motnje

Zelo redki: psihotične reakcije (anksioznost, zmedenost, halucinacije) in depresija.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol, omotica, nespečnost, vznemirjenost, razdražljivost ali utrujenost.

Redki: optični nevritis.

Očesne bolezni

Občasni: disopsija (motnje vida).

Redki: toksična optična nevropatija.

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: tinitus, okvara sluha.

Srčne bolezni

Zelo redki: palpitacije, edemi, srčno popuščanje in miokardni infarkt.

Neznana pogostnost: Kounisov sindrom.

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

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

Žilne bolezni

Zelo redki: arterijska hipertenzija.

Bolezni prebavil

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

Zelo pogosti: zgaga, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, flatulenca, driska, zaprtje in manjše krvavitve v prebavilih, ki lahko izjemoma povzročijo anemijo.

Pogosti: razjede v prebavilih, lahko tudi s krvavitvami in predrtjem, ulcerozni stomatitis, poslabšanje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4).

Občasni: gastritis.

Zelo redki: vnetje požiralnika (ezofagitis), pankreatitis in razvoj črevesnih striktur, podobnih diafragmi.

Bolniku je treba naročiti, da mora, v primeru pojava hude bolečine v zgornjem predelu trebuha, melene ali hematemeze, takoj prenehati uporabljati zdravilo in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo redki: motnje delovanja jeter, ikterus, hepatotoksičnost (predvsem pri dolgotrajnem jemanju), jetrna odpoved in akutni hepatitis.

Bolezni kože in podkožja

Zelo redki: hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom)) ter alopecija.

Neznana pogostnost: akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP); reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), fotosenzitivnostne reakcije. Med okužbo z virusom *varicella* lahko izjemoma pride do nastanka hudih okužb kože in zapletov na mehkem tkivu (glejte tudi *Infekcijske in parazitske bolezni* in poglavje 4.4.).

Bolezni sečil

Občasni: edemi (predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali insuficienco ledvic), nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna odpoved ledvic (ti neželeni učinki so pri odmerkih, priporočenih za samozdravljenje, zelo redki).

Zelo redki: renalna papilarna nekroza in zvišana koncentracija sečne kisline v krvi.

Preiskave

Zelo redki: znižana koncentracija hemoglobina.

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

Pri otrocih lahko zaužitje več kot 400 mg/kg povzroči simptome prevelikega odmerjanja.

Znaki prevelikega odmerjanja

Znaki blage toksičnosti so motnje osrednjega živčevja (npr. glavobol, omotica, zaspanost in motnje zavesti (pri otrocih tudi mioklonični krči)), bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, driska, omotica, letargija, tinitus, ataksija in somolenca.

Pojavita se lahko hipotermija in hiperkaliemija; protrombinski čas (INR) se lahko podaljša, verjetno zaradi interakcije s faktorji strjevanja krvi.

Resnejši simptomi, ki se lahko pojavijo, so krvavitve v prebavilih, zmanjšano delovanje jeter, zmanjšano delovanje ledvic in ledvična odpoved. Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze. Nastopi lahko tudi hipotenzija, depresija dihanja, cianoza, apneja, koma in konvulzije. Zelo redko pride do izgube zavesti.

Pri astmatikih lahko pride do poslabšanja astme.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Antidot ni znan.

Po presoji se uvede simptomatsko (spodbujanje bruhanja) in podporno zdravljenje.

Vzdrževati je treba prehodne dihalne poti ter spremljati delovanje srca in vitalne znake, dokler niso stabilni.

Če je bolnik odziven, lahko pride v poštev peroralna uporaba aktivnega oglja ali izpiranje želodca v eni uri po zaužitju potencialno toksične količine. Če se je ibuprofen že absorbiral, lahko dajanje alkalnih snovi, poveča izločanje ibuprofena kot kisline v urinu. Pogost ali dolgotrajen pojav krčev je treba zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Pri napadih astme je treba uporabiti bronhodilatatorje.

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 iz skupine derivatov propionske kisline. Njegovo protivnetno, analgetsko in antipiretsko delovanje je posledica zaviranja nastajanja prostaglandinov. Ibuprofen zavira encima ciklooksigenaza 1 (COX-1) in ciklooksigenaza 2 (COX-2), ki katalizirata nastanek prostaglandinov iz arahidonske kisline. Izoencim COX-1 je v celicah prisoten pod normalnimi fiziološkimi pogoji, izoencim COX-2 pa se v glavnem pojavi zaradi patološkega dogajanja, kakršno je vnetje. Inhibicija COX-1 naj bi prispevala k neželjenim gastrointestinalnim učinkom ibuprofena. V poskusih na glodavcih so dokazali, da je ibuprofen selektivni inhibitor COX-2, saj močneje zavira izoencim COX-2 kot COX-1.

Farmakodinamični učinki

Ibuprofen deluje protivnetno, analgetsko, antipiretsko in antikoagulacijsko.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost ibuprofena je bila dokazana pri bolečinah, kakršne so glavobol, zobobol in dismenoreja, in pri zvišani telesni temperaturi, pa tudi pri bolnikih z bolečinami in zvišano telesno temperaturo pri prehladu in gripi ter pri bolečinah, kot so vnetje žrela, mišične bolečine, poškodba mehkih tkiv in bolečine v hrbtu.

Analgetski učinek ibuprofena se pojavi 15 do 30 minut po zaužitju.

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

Ibuprofen se v prebavilih hitro absorbira. Po peroralni uporabi je njegova plazemska koncentracija največja čez eno do dve uri.

Porazdelitev

Na plazemsko beljakovine se veže 99 % ibuprofena. Njegov porazdelitveni volumen znaša 0,12 pri odraslih in 0,20 l/kg pri otrocih z zvišano telesno temperaturo. Ibuprofen prehaja tudi v sinovijsko tekočino.

Biotransformacija

Ibuprofen se presnavlja v jetrih.

Izločanje

V obliki neaktivnih presnovkov, oksidacijskega in karboksilnega presnovka, se izloča s sečem (90 %) in tudi preko žolča. V nespremenjeni obliki se izloči 1 % ibuprofena.

Razpolovna doba izločanja ibuprofena je dve do štiri ure tako pri zdravih ljudeh kot bolnikih z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi.

Posebne populacije

Farmakokinetične lastnosti ibuprofena pri različnih starostih ter blagih in zmernih okvarah ledvic in jeter niso bistveno različne. Pri ljudeh s hudo okvaro (cirozo) jeter in ledvic je izločanje ibuprofena upočasnjeno, zato jemanje ibuprofena pri tej skupini ni dovoljeno (glejte poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ibuprofena se je v študijah na živalih pokazala z lezijami in razjedami v prebavilih. Ibuprofen *in vitro* in *in vivo* ni pokazal klinično pomembnega mutagenega potenciala. Pri podganah in miših ni bil kancerogen.

Ibuprofen je zavrl ovulacijo pri zajcih in povzročil motnje v vsaditvi (vgnezdenju) zarodka pri različnih živalskih vrstah (zajcih, podganah, miših). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Malformacije (ventrikularne poškodbe septuma) so se pojavile v večji meri pri potomcih podganjih samic, ki so prejemale toksične odmerke ibuprofena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

mikrokristalna celuloza (E460),
premreženi natrijev karmelozat (E468),
brezvodni koloidni silicijev dioksid,
magnezijev stearat (E470b).

Filmska obloga:

hipromeloza (E464),
makrogol 400,
titanov dioksid (E171),
smukec (E553b).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo je na voljo v škatli z:

10 filmsko obloženimi tabletami (10 x 1 tableta v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki iz PVC/Al folije ali 1 x 10 tablet v pretisnem omotu iz PVC/Al folije ali 1 x 10 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al folije);
20 filmsko obloženimi tabletami (2-krat {10 x 1 tableta} v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki iz PVC/Al folije ali 2 x 10 tablet v pretisnem omotu iz PVC/Al folije ali 2 x 10 tablet v pretisnem omotu z PP/Al folije).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/00485/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 8. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 3. 12. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 5. 2024