

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuprofen Nutra Essential 100 mg peroralna suspenzija v vrečici (v nadaljevanju: Ibuprofen Nutra Essential 100 mg)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena enodmerna vrečica vsebuje 100 mg ibuprofena v 5 ml peroralne suspenzije. 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 20 mg ibuprofena.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

tekoči maltitol (2.500 mg/vrečico)

natrij (17,92 mg, kar ustreza 0,78 mmol/vrečico)

natrijev benzoat (5 mg/vrečico)

benzilalkohol (0,826 µg/vrečico)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija v vrečici

Bela ali skoraj bela viskozna suspenzija brez tujih primesi, z značilno aromo jagode.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje:

- blage do zmerne bolečine,
- povišane telesne temperature.

Zdravilo Ibuprofen Nutra Essential 100 mg je indicirano pri otrocih, starih od 1 do 11 let, s telesno maso od 10 do 39 kg.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Odmerek ibuprofena je odvisen od telesne mase in starosti otroka.

Priporočeni dnevni odmerek ibuprofena za otroke je od 20 mg do 30 mg na kg telesne mase, razdeljen na 3 ali 4 odmerke.

Otroci, mlajši od 1 leta in/ali s telesno maso, manjšo od 10 kg:

Zaradi velike količine zdravilne učinkovine v eni vrečici je to zdravilo kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 1 leta in/ali s telesno maso, manjšo od 10 kg.

Otroci, stari od 1 do 11 let, s telesno maso od 10 do 39 kg:

| Telesna masa (starost) | Enkratni odmerek | Največji dnevni odmerek |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| od 10 do 15 kg (1–3 let) | 100 mg (1 vrečica) | 300 mg ibuprofena (3 vrečice) |
| od 16 do 19 kg (4–5 let) | 100 mg (1 vrečica) | 400 mg ibuprofena (4 vrečice) |
| od 20 do 29 kg (6–9 let) | 200 mg (2 vrečici) | 600 mg ibuprofena (6 vrečic) |
| od 30 do 39 kg (10–11 let) | 200 mg (2 vrečici) | 800 mg ibuprofena (8 vrečic) |

Bolnik mora odmerek zdravila prejeti približno na vsakih 6 do 8 ur, če je to potrebno.

Če je uporaba tega zdravila potrebna več kot 3 dni ali če se simptomi poslabšajo, je treba poiskati zdravniško pomoč.

Možnost za pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka najkrajši možen čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo odpovedjo ledvic je ibuprofen kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo odpovedjo jeter je ibuprofen kontraindiciran (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Bolnikom z občutljivim želodcem se priporoča, da zdravilo Ibuprofen Nutra Essential 100 mg vzamejo med obrokom.

Zdravilo Ibuprofen Nutra Essential 100 mg se vzame/daje neposredno iz vrečice. Bolnik mora po zaužitju zdravila spiti kozarec vode.

Pred odprtjem vrečico pregnetite.

Za podrobnosti glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki, pri katerih so se v preteklosti že pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. astma, rinitis, angioedem ali urtikarija), povezane z uporabo acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.
- Nepojasnjene motnje hematopoeze.
- Možganskožilna ali druge aktivne krvavitve.
- Aktivna peptična razjeda/krvavitev ali ponavljajoče se peptične razjede/krvavitve v anamnezi (dva ali več ločenih pojavov dokazane razjede ali krvavitve).
- Krvavitve ali predrtje v prebavilih, povezani s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili v anamnezi.

- Huda odpoved jeter, huda odpoved ledvic ali hudo srčno popuščanje (razred IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4).
- Huda dehidracija (zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine).
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Otroci, mlajši od 1 leta in/ali s telesno maso, manjšo od 10 kg, zaradi velike količine zdravilne učinkovine v eni vrečici.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost za pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka najkrajši možen čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte tveganje za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Previdnost je potrebna pri bolnikih:

- s sistemskim eritematoznim lupusom in mešano boleznijo veziva zaradi večjega tveganja za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).
- z dedno motnjo presnove porfirina (npr. akutno intermitentno porfirijo).
- z boleznijo prebavil ali kronično vnetno črevesno boleznijo (ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo) v anamnezi (glejte poglavje 4.8).
- s hipertenzijo in (ali) blagim do zmernim srčnim popuščanjem, saj so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil poročali o zastajanju tekočin in edemih.
- z okvaro ledvic, saj se delovanje ledvic lahko še dodatno poslabša (glejte poglavji 4.3 in 4.8).
- z okvaro delovanja jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8).
- neposredno po obsežnih kirurških posegih.
- z alergijskim rinitisom, nosnimi polipi ali kronično obstruktivno pljučno boleznijo, ker pri njih obstaja večje tveganje za alergijske reakcije. Te se lahko pojavijo kot poslabšanje astme (tako imenovana analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.
- z alergijskimi reakcijami na druge snovi v anamnezi, ker pri njih obstaja večje tveganje za preobčutljivostne reakcije tudi pri uporabi ibuprofena.

Starostniki: Pri starostnikih so neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil pogostejši, še posebej krvavitve in predrtja v prebavilih, kar je lahko usodno.

Druga nesteroidna protivnetna zdravila

Izogibati se je treba uporabi zdravila Ibuprofen Nutra Essential 100 mg skupaj z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (glejte poglavje 4.5).

Učinki na prebavila

Pri uporabi vseh nesteroidnih protivnetnih zdravil so poročali o pojavu krvavitev, razjed ali predrtij v prebavilih, kar je lahko usodno. Pojavila so se v katerem koli času med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali predhodnih hudih neželenih učinkov na prebavila v anamnezi.

Tveganje za krvavitve, razjede ali predrtja v prebavilih je večje pri uporabi večjih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, še posebej, če je ta bila povezana z zapleti, kot sta krvavitev ali predrtje (glejte poglavje 4.3), in pri starostnikih. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim možnim odmerkom.

Pri teh bolnikih in bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil, je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zdravili, ki delujejo zaščitno (npr. mizoprostol ali zaviralci protonske črpalke) (glejte v nadaljevanju in poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo v anamnezi neželene učinke na prebavila, še posebej starostniki, morajo zdravnika obvestiti o vseh neobičajnih simptomih 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, kot so kortikosteroidi za peroralno zdravljenje, peroralni ali parenteralni antikoagulanti (npr. heparin ali njegovi derivati, antagonisti vitamina K, kot sta acenokumarol ali varfarin, in peroralni antikoagulanti, ki niso antagonisti vitamina K, kot so rivaroksaban, apiksaban ali dabigatran), selektivni zaviralci privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina), je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolnikih, ki se zdravijo z ibuprofenom, pojavita krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z boleznijo prebavil v anamnezi (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 s hipertenzijo in/ali srčnim popuščanjem v anamnezi je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali farmacevtom), saj so v povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil poročali o zastajanju tekočin, hipertenziji in edemih.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je uporaba ibuprofena, še posebej velikih odmerkov (2.400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap). Na splošno epidemiološke študije ne kažejo, da bi bila uporaba majhnih odmerkov ibuprofena (npr. ≤ 1.200 mg/dan) povezana s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA II-III), potrjeno ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možganskožilno boleznijo se lahko zdravijo z ibuprofenom le po skrbni zdravniški presoji, uporabi velikih odmerkov (2.400 mg/dan) pa se je treba izogibati.

Skrbna presoja je potrebna tudi pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. s hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, pri kardiilih), še posebej, če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2.400 mg/dan).

Hude kožne reakcije

V povezavi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil so zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah. Nekateri od njih so bile usodne. Poročila vključujejo ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Kaže, da je tveganje za pojav tovrstnih reakcij pri bolnikih največje v začetnem obdobju zdravljenja. Večina primerov se je pojavila v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznicah ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti je treba zdravljenje z zdravilom Ibuprofen Nutra Essential 100 mg prekiniti.

Izjemoma se lahko pri bolnikih z noricami pojavijo zapleti v obliki hudih okužb kože in mehkih tkiv. Za sedaj vpliva nesteroidnih protivnetnih zdravil na poslabšanje teh okužb še ni mogoče izključiti, zato se je uporabi ibuprofena pri bolnikih z noricami priporočljivo izogibati.

Učinki na dihala

Pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo ali alergijsko bolezen, se lahko pojavi bronhospazem.

Preobčutljivostne reakcije

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok) se pojavijo zelo redko. Ob pojavu prvega znaka preobčutljivostne reakcije po uporabi ibuprofena je treba zdravljenje prekiniti. Ustrezno usposobljeno zdravstveno osebje mora uvesti ustrezne terapevtske ukrepe glede na simptome.

Hematološki učinki

Ibuprofen lahko začasno zavre agregacijo trombocitov, zato je treba bolnike z motnjami koagulacije skrbno nadzirati.

Pri dolgotrajnem zdravljenju z ibuprofenom je treba redno nadzirati parametre delovanja jeter in ledvic ter krvno sliko.

Glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika lahko glavobol poslabša. V takšnem primeru ali v primeru suma nanj se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, zdravljenje pa je treba prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (oziroma zaradi rednega jemanja analgetikov), je treba posumiti na glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravil.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih z okužbami je treba nesteroidna protivnetna zdravila uporabljati previdno, saj lahko prikrijejo nekatere simptome, kot sta povišana telesna temperatura in vnetje (glejte poglavje 4.3).

Učinki na ledvice

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

Pri dehidriranih otrocih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Ibuprofen Nutra Essential 100 mg 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 Nutra Essential 100 mg 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.

Maltitol

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Lahko deluje blago odvajalno.

Kalorična vrednost je 2,3 kcal/g tekočega maltitola.

Natrij

100-mg odmerek (ena vrečica) tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 5 mg natrijevega benzoata v eni vrečici, kar je enako 1 mg/ml. Natrijev benzoat lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje 0,000826 mg benzilalkohola v eni vrečici, kar je enako 0,0001652 mg/ml.

Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Previdnost je potrebna pri nosečih ali doječih bolnicah in pri bolnikih, ki imajo bolezen jeter ali ledvic. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v telesu in povzročajo neželene učinke (metabolično acidozo).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kombinaciji ibuprofena in naslednjih zdravil se je treba izogibati:

Druga nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2:
Izogibajte se sočasni uporabi dveh nesteroidnih protivnetnih zdravil ali več, saj se v tem primeru lahko poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Acetilsalicilna kislina: Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva, saj se neželeni učinki lahko okrepijo.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino kompetitivno zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Kljub nezanesljivosti pri ekstrapolaciji teh podatkov v klinične okoliščine možnosti za zmanjšanje kardioprotektivnega učinka majhnega odmerka acetilsalicilne kisline pri redni in dolgotrajni uporabi ibuprofena ni mogoče izključiti. Pri občasni uporabi ibuprofena klinično pomemben učinek ni verjeten (glejte poglavje 5.1).

Kombinacijo ibuprofena in naslednjih zdravil je treba uporabljati previdno:

Fenitoin: Pri sočasni uporabi ibuprofena in fenitoina se lahko poveša raven fenitoina v serumu. Pri pravilni uporabi (največ 3 dni) ravni fenitoina v serumu običajno ni treba nadzirati.

Antihipertenzivi (zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in antagonisti angiotenzina II) ter diuretiki: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek teh zdravil. Pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic) se lahko pri sočasni uporabi zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, delovanje ledvic še dodatno poslabša, vključno z možnostjo akutne odpovedi ledvic, ki je običajno reverzibilna. Pri kombiniranem zdravljenju je zato potrebna previdnost, še posebej pri starejših osebah. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, po uvedbi kombiniranega zdravljenja pa je treba redno nadzirati delovanje ledvic. Diuretiki lahko povečajo tveganje za toksično delovanje nesteroidnih protivnetnih zdravil na ledvice.

Kardiotonični glikozidi, kot je digoksin: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerulno filtracijo in povešajo ravni glikozidov v plazmi. Pri sočasni uporabi ibuprofena in digoksina se lahko poveša raven digoksina v serumu. Pri pravilni uporabi (največ 3 dni) ravni digoksina v serumu običajno ni treba nadzirati.

Litij: Obstajajo dokazi, da se raven litija v plazmi lahko poveša. Pri pravilni uporabi (največ 3 dni) ravni litija v serumu običajno ni treba nadzirati.

Probenecid in sulfipirazon: Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfipirazon, lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.

Antikaliuretični diuretiki: Pri sočasni uporabi ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, se lahko pojavi hiperkaliemija (priporočljivo je spremljanje ravni kalija v serumu).

Metotreksat: Obstajajo dokazi, da se raven metotreksata v plazmi lahko poveša. Pri uporabi ibuprofena v 24 urah pred ali po uporabi metotreksata se koncentracija metotreksata lahko poveča in se s tem okrepijo njegovi toksični učinki.

Sulfonilsečnine: Klinične raziskave so pokazale medsebojno delovanje med nesteroidnimi protivnetnimi zdravili in antidiabetiki (sulfonilsečninami). Medsebojnega delovanja med ibuprofenom in sulfonilsečninami sicer še niso opisali, vendar pa je pri sočasnem zdravljenju kot previdnostni ukrep priporočljivo nadziranje vrednosti glukoze v krvi.

Kinolonski antibiotiki: Podatki pri živalih kažejo, da lahko nesteroidna protivnetna zdravila povečajo tveganje za krče, povezane z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila in kinolonske antibiotike, se lahko poveča tveganje za nastanek krčev.

Zaviralci CYP2C9: Pri sočasni uporabi ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 se lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substratu za CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralcema CYP2C9) se je izpostavljenost S(+) ibuprofenu povečala za približno od 80 do 100 %. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C9 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, še posebej pri sočasni uporabi velikih odmerkov ibuprofena z vorikonazolom ali flukonazolom.

Kortikosteroidi: Večje tveganje za razjede ali krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulantni: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot so heparin ali njegovi derivati, antagonisti vitamina K, kot sta acenokumarol ali varfarin, in peroralni antikoagulantni, ki niso antagonisti vitamina K, kot so rivaroksaban, apiksaban ali dabigatran (glejte poglavje 4.4).

Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci privzema serotonina: Večje tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Takrolimus: Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in takrolimusa se lahko poveča tveganje za toksične učinke na ledvice.

Ciklosporin: Večje tveganje za toksične učinke na ledvice.

Mifepriston: Nesteroidnih protivnetnih zdravil se ne sme uporabljati od 8 do 12 dni po uporabi mifepristona, saj lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo učinek mifepristona.

Zidovudin: Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil in zidovudina obstaja večje tveganje za hematološko toksičnost. Pri bolnikih s hemofilijo, okuženih z virusom HIV, ki so se sočasno zdravili z zidovudinom in ibuprofenom, obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome.

Baklofen: Po začetku uporabe ibuprofena se lahko pojavijo toksični učinki baklofena.

Ritonavir: Ritonavir lahko poveča plazemske koncentracije nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Aminoglikozidi: Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.

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

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

Alkohol

Pri sočasnem uživanju alkohola se lahko okrepijo neželeni učinki nesteroidnih protivnetnih zdravil, še posebej neželeni učinki na prebavila ali osrednje živčevje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zavora sinteze prostaglandinov lahko škodljivo vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/plodu. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da se po uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti poveča tveganje za splav, srčne malformacije in gastroshizo. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na do približno 1,5 %. Domnevno se tveganje povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je zaradi uporabe zaviralca sinteze prostaglandinov povečala stopnja predimplantacijskih in poimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega pa so pri živalih, ki so prejemale zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, poročali tudi o povečani pojavnosti različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Ibuprofen Nutra Essential 100 mg povzroči oligohidramniji, ki je posledica motnje 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. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ibuprofena ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas (glejte poglavje 4.4). Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Ibuprofen Nutra Essential 100 mg od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Pri ugotovljenem oligohidramniju ali konstrikciji arterioznega duktusa je treba zdravilo Ibuprofen Nutra Essential 100 mg ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- toksičnost za srce in pljuča (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- okvaro delovanja ledvic (glejte zgoraj), ki lahko napreduje do odpovedi ledvic z oligohidramnijem,

ob koncu nosečnosti pri materi in novorojencu pa:

- možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrtje krčenja maternice, kar povzroči zakasnel ali podaljšan porod.

Posledično je ibuprofen v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki se lahko v majhnih koncentracijah izločajo v materino mleko.

Škodljivi učinki na dojenčke do danes niso znani, zato dojenja med kratkotrajno uporabo ibuprofena v priporočenih odmerkih za lajšanje bolečine in povišane telesne temperature običajno ni treba prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pri uporabi priporočenih odmerkov in priporočenem trajanju zdravljenja vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev ne pričakujemo. V primeru pojava določenih neželenih učinkov, kot so motnje vida, omotica ali utrujenost (glejte poglavje 4.8), se lahko zmanjšajo reakcijske sposobnosti in sposobnost za vožnjo in/ali upravljanje strojev. Bolniki, pri katerih se pojavijo omenjeni neželeni učinki, ne smejo voziti vozil ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni vsi znani neželeni učinki ibuprofena, tudi tisti, ki so se pojavili pri dolgotrajnem zdravljenju z velikimi odmerki pri bolnikih z revmatskimi obolenji. Navedene pogostnosti, ki presegajo zelo redka poročila, se nanašajo na kratkotrajno uporabo ibuprofena v dnevni odmerkih do največ 1.200 mg ibuprofena v farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo in do največ 1.800 mg ibuprofena v obliki svečk.

Pri neželenih učinkih, navedenih v nadaljevanju, je treba upoštevati, da so pretežno odvisni od odmerka in se razlikujejo med posameznimi bolniki.

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki so gastrointestinalne narave. Pojavijo se lahko peptične razjede, predrtja ali krvavitve v prebavilih, ki so včasih lahko usodni, še posebej pri starostnikih (glejte poglavje 4.4). Po uporabi zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci,

zaprtosti, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu in poslabšanju kolitisa ter Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje so poročali o pojavu gastritisa.

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je uporaba ibuprofena, še posebej velikih odmerkov (2.400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z ibuprofenom so poročali o pojavu preobčutljivostnih reakcij, ki lahko vključujejo:

- nespecifične alergijske reakcije in anafilaksijo,
- reaktivnost dihal, npr. astmo, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispnejo,
- različne kožne reakcije, npr. srbenje, urtikarijo, angioedem in v redkejših primerih eksfoliativne in bulozne dermatoze (vključno z epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom).

Poročali so o poslabšanju vnetij, ki so bila posledica okužb (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), ki so časovno sovpadala z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil za sistemsko zdravljenje. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Bolniku je treba pojasniti, da mora brez odlašanja poiskati zdravniško pomoč, če se med uporabo ibuprofena pojavijo znaki okužbe ali se znaki okužbe poslabšajo. Ugotoviti je namreč treba, če je potrebno protimikrobno zdravljenje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno nadzirati krvno sliko.

Bolniku je treba pojasniti, da mora v primeru pojava simptomov alergijske reakcije takoj prenehati uporabljati zdravilo in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

Bolniku je treba pojasniti, da mora v primeru pojava motenj vida takoj prenehati uporabljati zdravilo in nemudoma poiskati zdravniško pomoč.

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

V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri kratkotrajni uporabi ibuprofena v odmerkih, ki se jih lahko uporablja brez recepta. Pri dolgotrajnem zdravljenju kroničnih stanj se lahko pojavijo dodatni neželeni učinki.

Pogostnost neželenih učinkov je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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 ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj posamezne razvrstitve pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost | Neželeni učinki |
|---|--------------------|--|
| Infekcijske in parazitske bolezni | Zelo redki | Poslabšanje vnetij, ki so povezana z okužbo (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa). V izjemnih primerih se lahko pri bolnikih z noricami pojavijo zapleti v obliki hudih okužb kože in mehkih tkiv. |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | Zelo redki | Motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaki so: povišana telesna temperatura, vnetje žrela, površinske razjede ustne sluznice, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, krvavitve iz nosu in na koži. Bolniku je treba pojasniti, da mora v takšnih primerih to zdravilo nemudoma prenehati uporabljati, ne sme sam vzeti nobenega drugega zdravila proti bolečinam ali povišani telesni temperaturi in se mora posvetovati z zdravnikom. |
| Bolezni imunskega sistema | Občasni | Urtikarija in srbenje. |
| | Zelo redki | Hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ali hud šok). Poslabšanje astme. |
| | Neznana pogostnost | Reakcije dihal (astma, bronhospazem ali dispneja). |
| Psihiatrične motnje | Zelo redki | Psihotične reakcije, depresija. |
| Bolezni živčevja | Občasni | Motnje osrednjega živčevja, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost ali utrujenost. |
| | Zelo redki | Aseptični meningitis. ¹ |
| Očesne bolezni | Občasni | Motnje vida. |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | Redki | Tinitus. |
| Srčne bolezni | Zelo redki | Srčno popuščanje, palpitacije, edem, miokardni infarkt. |
| Žilne bolezni | Zelo redki | Hipertenzija, angiitis. |
| Bolezni prebavil | Pogosti | Prebavne težave, kot so bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija, driska, flatulenca, zaprtost, zgaga, bruhanje in blage krvavitve v prebavilih, ki lahko v izjemnih primerih povzročijo anemijo. |
| | Občasni | Razjeda, predrtje ali krvavitev v prebavilih, ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4), gastritis. |
| | Zelo redki | Vnetje požiralnika, tvorba diafragmi podobnih striktur v črevesju, vnetje trebušne slinavke. |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | Zelo redki | Motnje delovanja jeter, okvara jeter, še posebej pri dolgotrajni uporabi zdravila, odpoved jeter in akutno vnetje jeter. |
| Bolezni kože in podkožja | Občasni | Kožni izpuščaji. |
| | Zelo redki | Hude oblike kožnih reakcij, kot so bulozne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, multifornim eritemom in toksično epidermalno nekrolizo. Alopecija. |
| | Neznana pogostnost | Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS). Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) Fotosenzitivnostne reakcije |
| Bolezni sečil | Redki | Okvara ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) in povišanje koncentracije sečnine v krvi. Povišanje koncentracije sečne kisline v krvi. |

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost | Neželeni učinki |
|---------------------------|------------|--|
| | Zelo redki | Nastanek edemov, še posebej pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali insuficienco ledvic, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna insuficienca ledvic. |
| Preiskave | Redki | Znižanje ravni hemoglobina. |

¹ Patogeni mehanizem nastanka z zdravili povzročene aseptičnega meningitisa ni povsem pojasnjen. Vendar pa razpoložljivi podatki o aseptičnem meningitisu, povezanem z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, kažejo na preobčutljivostno reakcijo (zaradi časovne povezanosti z uporabo zdravila in prenehanja simptomov po prekinitvi zdravljenja). Pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot sta sistemski eritematozni lupus, mešana bolezen veziva) so med zdravljenjem z ibuprofenom opazili posamezne primere pojava simptomov aseptičnega meningitisa (kot so rigidnost vratu, glavobol, navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura ali dezorientiranost).

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 se simptomi toksičnosti pojavijo po zaužitju več kot 400 mg/kg, vendar pa tveganja za toksične učinke ni mogoče izključiti niti pri uporabi odmerka, večjega od 100 mg/kg. Pri odraslih je odziv glede na velikost odmerka manj jasen. Razpolovni čas v primeru prevelikega odmerjanja znaša od 1,5 do 3 ure.

Simptomi:

Pri večini bolnikov se po zaužitju klinično pomembnih količin nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavijo le navzea, bruhanje, bolečina v epigastriju ali v redkejših primerih driska. Pojavijo pa se lahko tudi tinitus, glavobol in krvavitve v prebavilih. V primeru hujše zastrupitve se lahko pojavijo toksični učinki na osrednje živčevje, ki se kažejo kot omotica, zaspanost, občasne ekscitacije in dezorientiranost ali koma. Občasno se pri bolnikih pojavijo krči. Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze, protrombinski čas/INR pa se lahko podaljša, verjetno zaradi vpliva na delovanje cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi. Lahko se pojavita akutna odpoved ledvic in okvara jeter. Pri bolnikih z astmo se lahko le-ta poslabša. Pojavijo se lahko tudi hipotenzija, depresija dihanja in cianoza.

Zdravljenje:

Specifični antidot ni na voljo.

Uvesti je treba simptomatsko in podporno zdravljenje, ki mora vključevati vzdrževanje prostih dihalnih poti in nadziranje delovanja srca ter vitalnih znakov do stabilizacije bolnika. Pri bolnikih, ki so potencialno toksično količino zaužili pred manj kot 1 uro, pride v poštev izpraznitev želodca ali uporaba aktivnega oglja. Če se je ibuprofen že absorbiral, se lahko s pomočjo zaužitja alkalnih snovi pospeši njegovo izločanje z urinom. Pogoste ali dolgotrajne konvulzije je treba zdraviti z intravensko aplikacijo diazepama ali lorazepama. V primeru astme mora bolnik prejeti bronhodilatatorje. Posvetovati se je treba z lokalnim centrom za zastrupitve.

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 se je v običajnih eksperimentalnih modelih vnetja na živalih izkazalo za učinkovito preko zaviranja sinteze prostaglandinov. Ibuprofen pri človeku zmanjšuje vnetno bolečino in oteklino ter znižuje povišano telesno temperaturo. Ibuprofen tudi reverzibilno zavira z ADP in kolagenom povzročeno agregacijo trombocitov.

Farmakodinamični učinki

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju z acetilsalicilno kislino kompetitivno zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekateri farmakodinamični študiji kažejo, da se pri uporabi enkratnega odmerka 400 mg ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 minutah po prejemu acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (81 mg) učinek acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov zmanjša. Kljub nezanesljivosti pri ekstrapolaciji teh podatkov v klinične okoliščine pri redni in dolgotrajni uporabi ibuprofena možnosti za zmanjšanje kardioprotektivnega učinka majhnega odmerka acetilsalicilne kisline ni mogoče izključiti. Pri občasni uporabi ibuprofena je pojav klinično pomembnega učinka malo verjeten (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Posebnih farmakokinetičnih študij pri otrocih niso izvedli. Podatki iz literature potrjujejo, da absorpcija, presnova in izločanje ibuprofena pri otrocih potekajo na enak način kot pri odraslih.

Absorpcija

Pri peroralni uporabi se ibuprofen deloma absorbira že v želodcu, popolnoma pa nato v tankem črevesu. Največje koncentracije v serumu so dosežene od 1 do 2 uri po peroralni uporabi farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem.

Porazdelitev

Ibuprofen se hitro porazdeli po celem telesu. Vezava na plazemske proteine je približno 99-odstotna.

Biotransformacija

Ibuprofen se v jetrih obsežno presnavlja (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija) v farmakološko neaktivne presnovke.

Izločanje

Po presnovi v jetrih se farmakološko neaktivni presnovki popolnoma izločijo, predvsem skozi ledvice (90 %), pa tudi z žolčem. Razpolovni čas izločanja tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih z boleznijo jeter ali ledvic znaša od 1,8 do 3,5 ure.

Okvara ledvic

Ker se ibuprofen in njegovi presnovki v glavnem izločajo skozi ledvice, je farmakokinetika zdravila pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic lahko spremenjena. Pri bolnikih z okvaro ledvic so poročali o manjši vezavi na proteine, višjih ravneh skupnega ibuprofena in nevezanega (S)-ibuprofena v plazmi, višjih vrednostih AUC (S)-ibuprofena in povečanem razmerju vrednosti AUC enantiomerov (S/R) v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju, ki so se zdravili z dializo, je srednja prosta frakcija ibuprofena znašala približno 3 % v primerjavi z 1 % pri zdravih prostovoljcih. Zaradi hude okvare ledvic lahko pride do kopičenja presnovkov

ibuprofena. Pomen tega učinka ni znan. Presnovke se lahko odstrani s hemodializo (glejte tudi poglavje 4.3).

Okvara jeter

Alkoholna bolezen jeter z blago do zmerno okvaro jeter ni imela pomembnejših vplivov na farmakokinetične parametre. Bolezen jeter lahko spremeni kinetiko odstranjevanja ibuprofena. Pri bolnikih s cirozo z zmerno okvaro jeter (ocena po Child-Pugh-u od 6 do 10) so poročali o povprečno 2-krat daljšem razpolovnem času in pomembno manjšem razmerju vrednosti AUC enantiomerov (S/R) kot pri kontrolnih zdravih osebah, kar kaže na okvaro presnovne pretvorbe (R)-ibuprofena v aktivni (S)-enantiomer (glejte tudi poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri poskusih na živalih se je subkronična in kronična toksičnost ibuprofena kazala v glavnem s spremembami in razjedami v prebavilih. Pri *in vitro* ter *in vivo* študijah niso ugotovili mutagenega potenciala ibuprofena, ki bi bil pomemben za klinično uporabo. Pri študijah na podganah in miših niso ugotovili kancerogenih učinkov ibuprofena.

Ibuprofen je pri kunčicah zavrl ovulacijo in pri različnih živalskih vrstah (kuncih, podganah, miših) povzročil motnje implantacije. Eksperimentalne študije pri podganah in kunčicah so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Pri uporabi odmerkov, ki so bili toksični za matere, so pri mladičih podgan poročali o večji pojavnosti malformacij (ventrikularni septalni defekti).

Zdravilna učinkovina ibuprofen lahko predstavlja tveganje za vodno okolje, predvsem za ribe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev benzoat (E211)

brezvodna citronska kislina (E330)

natrijev citrat (E331)

natrijev saharinat (E954)

natrijev klorid

hipromeloza (vrsta 2910) (E464)

ksantanski gumi

tekoči maltitol (E965)

glicerol (99,8 %) (E422)

aroma jagode (vsebuje snovi, podobne naravnim aromam, naravne aromatične pripravke, koruzni

maltodekstrin, trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520) in benzilalkohol)

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Potiskana kartonska škatla vsebuje enoodmerne vrečice s 5 ml peroralne suspenzije z ibuprofenom in navodilo za uporabo. Vrečice so sestavljene iz kompleksa PET/aluminij/PET/PE.

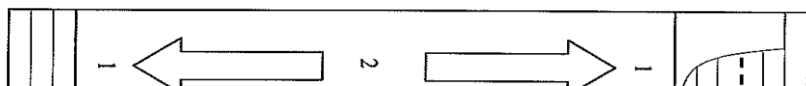
Ena kartonska škatla vsebuje 12 ali 20 vrečic.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Pred odprtjem vrečico pregnetite:

Zdravilo je v obliki suspenzije, ki jo je pred uporabo treba homogenizirati, kot prikazuje slika v nadaljevanju.



1 – S prsti večkrat zapored pritisnite na vrh in dno vrečice.

2 – Najmanj 30 sekund stiskajte vrečico v smeri od vrha proti dnu in obratno.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

NUTRA ESSENTIAL OTC S.L.
Calle de la Granja
1.- 3ºB - Alcobendas (MADRID)
28108 - Španija

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

H/18/02475/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 8. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 24.11.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.5.2023