

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Ibuprofen Vitabalans 200 mg filmsko obložene tablete  
Ibuprofen Vitabalans 400 mg filmsko obložene tablete  
Ibuprofen Vitabalans 600 mg filmsko obložene tablete  
Ibuprofen Vitabalans 800 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

1 tableta vsebuje 200 mg, 400 mg, 600 mg ali 800 mg ibuprofena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta.

Ibuprofen Vitabalans 200 mg: bela, okrogla, filmsko obložena tableta, z zarezo na eni strani, premera 11 mm.

Ibuprofen Vitabalans 400 mg: bela, ovalna, filmsko obložena tableta, z zarezo na eni strani.  
Dimenzije filmsko obložene tablete so: dolžina 18,0 mm; širina 7,5 mm.

Ibuprofen Vitabalans 600 mg: bela, ovalna, filmsko obložena tableta, z zarezo na eni strani.  
Dimenzije filmsko obložene tablete so: dolžina 20,0 mm; širina 9,0 mm.

Ibuprofen Vitabalans 800 mg: bela, ovalna, filmsko obložena tableta, z zarezo na obeh straneh.  
Dimenzije filmsko obložene tablete so: dolžina 21 mm; širina 10,0 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Revmatoidni artritis, artroza.  
Dismenoreja brez organskega vzroka.  
Blage do zmerne bolečine.

Otroci od 6 do 12 let (> 20 kg): akutne bolečine in povišana telesna temperatura, povezana z običajnim prehladom. Indikacije za otroke veljajo samo za 200 mg tablete.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim odmerkom, za katerega je mogoče predvidevati, da bo učinkovit. Odmerek je pozneje mogoče prilagoditi glede na terapevtski odziv in morebitne neželene učinke. Med dolgotrajnim zdravljenjem mora biti cilj majhen vzdrževalni odmerek.

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

*Odrasli in mladostniki (12 let in več):*

### *Revmatične bolezni*

Ena 400 mg tableta (½ tablete po 800 mg) trikrat dnevno ali ena 600 mg tableta trikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Za hitrejše lajšanje jutranje okorelosti je mogoče prvi odmerek vzeti na prazen želodec. V primeru insuficience ledvic je treba odmerek zmanjšati. Največji odmerek v 24 urah je 2400 mg.

### *Dismenoreja*

Ena 400 mg tableta (½ tablete po 800 mg) od enkrat do trikrat dnevno, kot je potrebno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Zdravljenje je treba začeti ob prvem znaku menstrualnih težav.

*Blage do zmerne bolečine:* ena 200 mg ali ena 400 mg tableta (½ tablete po 800 mg) v enkratnem odmerku ali trikrat do štirikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Dokazano je, da posamični odmerki, večji od 400 mg, nimajo dodatnega analgetičnega učinka.

### *Otroci 6 - 12 let (> 20 kg)*

*Akutne bolečine in povišana telesna temperatura, povezana s prehladom*

Ena 200 mg tableta od enkrat do trikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur.

### *Starejši*

Starejše osebe imajo večje tveganje za pojav resnih posledic neželenih učinkov. Če je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug) potrebno, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga jemati najkrajši možni čas. Med zdravljenjem z NSAID je treba bolnike redno opazovati glede krvavitev v prebavila.

V primeru okvare delovanja ledvic ali jeter je treba odmerjanje določiti individualno.

### *Okvara ledvic*

Previdnost je potrebna pri odmerjanju ibuprofena bolnikom z okvaro ledvic. Odmerjanje je treba določiti individualno. Odmerek je treba ohranjati čim manjši in kontrolirati je treba delovanje ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

### *Okvara jeter*

Previdnost je potrebna pri odmerjanju bolnikom z okvaro jeter. Odmerjanje je treba določiti individualno, odmerek pa ohranjati čim manjši (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

## 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Hudo srčno popuščanje (stopnje IV po NYHA), ledvična ali jetrna odpoved (glejte poglavje 4.4).
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

- Bolniki, ki so v preteklosti imeli preobčutljivostno reakcijo (npr. astmo, rinitis, angioedem ali urtikarijo) na salicilate ali druga nesteroidna protivnetna zdravila.
- Krvavitev ali perforacija v prebavilih povezana z jemanjem nesteroidnih protivnetnih zdravil v preteklosti.
- Aktivna ali v preteklosti ponavljajoča se peptična razjeda/krvavitev (dve ali več jasnih epizod dokazanega ulkusa ali krvavitve).
- Stanja povezana z večjo nagnjenostjo h krvavitvam.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Splošni previdnostni ukrepi

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2 ter gastrointestinalni učinki in učinki na srce in ožilje, spodaj).

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Učinek je reverzibilen po prekinitvi zdravljenja.

##### Učinki na srce in ožilje

Bolnikom z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmerne srčnega popuščanja je treba ustrezno svetovati in jih spremljati, ker so v povezavi z zdravljenjem z NSAID poročali o zastajanju tekočine in edemih.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II–III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po 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 ibuprofenom, 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.

##### Gastrointestinalne krvavitve, razjede in krvavitve

Obstaja močna povezanost med odmerkom in hudimi gastrointestinalnimi krvavitvami. Izogibati se je potrebno sočasnemu dajanju ibuprofena in drugih NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 (COX-2).

Starejši bolniki imajo med zdravljenjem z NSAID večje tveganje neželenih učinkov, zlasti gastrointestinalnih krvavitvev in perforacij, ki so lahko smrtne.

Med zdravljenjem z vsemi vrstami NSAID so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah in perforacijah, lahko s smrtnim izidom; pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali anamneze hudih gastrointestinalnih dogodkov.

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve, razjede ali perforacije se s povečevanjem odmerkov NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede povečuje, zlasti če je bila zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3); tveganje se povečuje tudi pri starejših bolnikih. Bolniki z omenjenimi dejavniki tveganja morajo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom.

Pri takšnih bolnikih pride v poštev uporaba zdravil za zaščito sluznice (npr. mizoprostola ali zaviralcev protonske črpalke); to velja tudi za bolnike, ki dobivajo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za neželene gastrointestinalne dogodke (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolnikom z anamnezo gastrointestinalnih reakcij, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti na krvavitev iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja. Če se kakšen tak simptom pojavi, morajo poiskati zdravniško pomoč.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci prevzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku pojavi gastrointestinalna krvavitev ali razjeda, je treba zdravljenje z ibuprofenom prekiniti.

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo gastrointestinalnih bolezni, npr. ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni, ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

#### Učinki na ledvice

Pri dehidriranih bolnikih je potrebna previdnost.

Tako kot velja za druga NSAID, je dolgotrajna uporaba ibuprofena povzročila papilarno nekrozo in druge patološke spremembe na ledvicah. Toksične učinke na ledvice so zabeležili tudi pri bolnikih, pri katerih imajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju normalne perfuzije ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in s tem zmanjša krvni pretok v ledvicah, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Najbolj ogroženi za ta zaplet so bolniki z okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, motenim delovanjem jeter, starejši bolniki in bolniki, ki dobivajo diuretike ali zaviralce ACE. Ti simptomi so po prenehanju zdravljenja z NSAID običajno reverzibilni.

Tako kot druga NSAID lahko tudi ibuprofen prikrije znake okužbe.

Bolnike, ki imajo gastrointestinalne težave, sistemski lupus eritematozus (SLE), hematološke motnje, motnje strjevanja krvi in astmo, je treba zdraviti previdno in jih med zdravljenjem z NSAID natančno kontrolirati, ker se njihovo stanje med uporabo NSAID lahko poslabša. Ibuprofen lahko zavre agregacijo trombocitov in tako podaljša čas krvavitve.

#### Dihalne motnje

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

### Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

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, multiformnim 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 Ibuprofen Vitabalans 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 Vitabalans 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.

### Aseptični meningitis

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so dobivali ibuprofen, opazili aseptični meningitis.

Čeprav je njegov pojav najbrž verjetnejši pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom in sorodnimi boleznimi vezivnega tkiva, so o njem poročali tudi pri bolnikih, ki niso imeli kakšne kronične osnovne bolezni.

Izjemoma so lahko norice vir resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkivih.

Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh okužb. Zato se je v primeru noric priporočljivo izogibati uporabi zdravila Ibuprofen Vitabalans.

Pri dehidriranih otrocih in mladostnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Izogibati se je treba naslednjim kombinacijam z zdravilom Ibuprofen Vitabalans:*

### Skupina dikumarolov

Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen stopnjuje učinke varfarina na čas krvavitve. NSAID in zdravila iz skupine dikumarolov se presnavljajo z istim encimom, CYP 2C9. NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov, kakršen je varfarin.

### Tiklopidin

NSAID se ne sme uporabljati skupaj s tiklopidinom, ker takšna kombinacija aditivno zavira delovanje trombocitov.

### Metotreksat

NSAID zavirajo tubularno sekrecijo metotreksata; posledica so lahko tudi nekatere presnovne interakcije z zmanjšanjem očistka metotreksata. Zato se je treba med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata vedno izogniti predpisovanju NSAID.

### Acetilsalicilna kislina

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

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov

na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).

#### Digoksin

NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerularno filtracijo in povečajo raven digoksina v plazmi.

#### Mifepriston

Zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino, se teoretično lahko pojavi zmanjšanje učinkovitosti tega zdravila. Omejeni dokazi nakazujejo, da sočasna uporaba NSAID na dan dajanja prostaglandina nima neugodnega vpliva na učinke mifepristona ali prostaglandina na cervikalno dozorevanje ali krčljivost maternice ter ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.

#### Sulfonilsečnine

Poročajo o redkih primerih hipoglikemije pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami, ki so dobivali ibuprofen.

#### Zidovudin

Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo zidovudin in ibuprofen.

*Naslednje kombinacije z zdravilom Ibuprofen Vitabalanslahko zahtevajo prilagoditev odmerka:*

NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil.

NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov. *Otroci:* Med sočasnim zdravljenjem z ibuprofenom in aminoglikozidi je potrebna previdnost.

#### Litij

Ibuprofen zmanjša ledvični očistek litija, zato se nivo litija v serumu lahko poveča. Tej kombinaciji se je treba izogniti, razen če je mogoče pogosto kontrolirati litij v serumu in po potrebi zmanjšati odmerek litija.

#### Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II

Pri bolnikih z okvaro ledvic (npr. dehidriranih in/ali starejših bolnikih) obstaja večje tveganje za akutne, po navadi reverzibilne odpovedi ledvic med hkratno uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II in NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2. To kombinacijo je zato treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnike je treba ustrezno hidrirati in preveriti delovanje ledvic po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato v rednih presledkih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta

NSAID nasprotujejo antihipertenzivnemu učinku zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

#### Selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI – Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors)

SSRI in NSAID so oboji povezani z večjim tveganjem za krvavitve, npr. v prebavilih. Kombinirano zdravljenje poveča to tveganje. Mehanizem je morda povezan z manjšim prevzemom serotonina v trombocite (glejte poglavje 4.4).

### Ciklosporin

Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina domnevno lahko poveča tveganje nefrotoksičnih učinkov zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. V primeru kombiniranega zdravljenja je zato potrebno natančno kontrolirati delovanje ledvic.

### Kaptopril

Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen nasprotuje učinku kaptoprila na izločanje natrija.

### Holestiramin

Sočasna uporaba ibuprofena in holestiramina upočasni in zmanjša (za 25%) absorpcijo ibuprofena. Ti zdravili je zato treba uporabiti v presledku najmanj 2 ur.

### Tiazidi, tiazidom sorodna zdravila in diuretiki Henle-jeve zanke

NSAID lahko nasprotujejo diuretičnemu učinku furosemida in bumetanida, morda zaradi zavrtja sinteze prostaglandinov. Nasprotujejo lahko tudi antihipertenzivnemu učinku tiazidov.

### Takrolimus

Sočasna uporaba NSAID in takrolimusa domnevno lahko poveča tveganje nefrotoksičnih učinkov zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. Zato je treba v primeru kombiniranega zdravljenja natančno kontrolirati delovanje ledvic.

### Metotreksat

Med nizkoodmernim zdravljenjem z metotreksatom je treba upoštevati tveganje za možne interakcije med NSAID in metotreksatom, še zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic. Med takšnim kombiniranim zdravljenjem je vedno treba kontrolirati delovanje ledvic. Previdnost je potrebna, če sta NSAID in metotreksat uporabljena v roku 24 ur, ker se lahko nivo metotreksata v plazmi poveča, to pa poveča toksičnost.

### Kortikosteroidi

Sočasno zdravljenje poveča tveganje za gastrointestinalne razjede ali krvavitve.

### Antiagregacijska zdravila

Večje tveganje za gastrointestinalne krvavitve.

### Zaviralci CYP2C9

Sočasna uporaba ibuprofena z zaviralci CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili za približno 80 do 100% večjo izpostavljenost S(+) ibuprofenu. Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP2C9 pride v poštev zmanjšanje odmerka ibuprofena, zlasti če so veliki odmerki ibuprofena uporabljeni z vorikonazolom ali flukonazolom.

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1% na približno 1,5%. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze

prostaglandinov v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba ibuprofena povzroči oligohidramniji 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 tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem tromesečju nosečnosti se zato zdravila Ibuprofen Vitabalans ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem in drugem tromesečju nosečnosti, jemlje zdravilo Ibuprofen Vitabalans, mora odmerek ostati čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Ibuprofen Vitabalans od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Ibuprofen Vitabalans ukiniti.

V tretjem tromesečju lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- motnji delovanja ledvic (glejte zgoraj),

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:

- morebitnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrtju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Zato je zdravilo Ibuprofen Vitabalans v zadnjem tromesečju nosečnosti kontraindicirano.

#### *Dojenje*

Ibuprofen se izloča v materino mleko, toda med kratkotrajnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki tveganje vpliva na dojenčka ni verjetno. Če pa je predpisano dolgotrajnejše zdravljenje, pride v poštev zgodnje prenehanje dojenja.

#### *Plodnost*

Uporaba ibuprofena lahko zmanjša plodnost, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba pretehtati prenehanje uporabe ibuprofena.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Pri uporabi NSAID se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki kot so omotica, zaspanost, utrujenost in motnje vida. Če se pojavijo, bolnik ne sme voziti in upravljati s stroji.

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so v glavnem povezani z zaviranjem sinteze prostaglandinov in so ponavadi reverzibilni. Dolgotrajno jemanje poveča tveganje za pojav neželenih učinkov.

Neželeni učinki so naštetih spodaj, in sicer po razredih organskih sistemov in absolutni pogostnosti, kot je priporočeno po MedDRA.



Pogostnosti so določene kot:

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)

### Srčno-žilne bolezni

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

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).

*Neznana pogostnost:* Kounisov sindrom.

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Zelo redki:* Trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija, pancitopenija. Prvi znaki so: vročina, suho grlo, površinske razjede v ustih, prehladu podobni simptomi, huda izčrpanost, nepojasnjeno krvavenje in modrice.

### Bolezni živčevja

*Občasni:* glavobol, omotica, zaspanost, parestezija.

### Očesne bolezni

*Občasni:* motnje vida (ko se prekine z jemanjem se vid izboljša).

*Redki:* vnetje očesnega živca.

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Redki:* tinitus, vertigo.

### Bolezni prebavil

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so gastrointestinalni.

*Pogosti:* dispepsija, navzea, bolečine v trebuhu, zgaga, bruhanje.

*Občasni:* driska, zaprtje, napenjanje, melena, bruhanje krvi, ulcerativni stomatitis, krvavitev iz prebavil.

*Zelo redki:* duodenalni ulkus, peptični ulkus in perforacija prebavil, včasih usodna, zlasti pri starejših, gastritis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4).

Epidemiološki podatki kažejo, da ima ibuprofen od običajno uporabljenih nesteroidnih protivnetnih zdravil, najmanjše tveganje za pojav toksičnih neželenih učinkov v zgornjem delu gastrointestinalnega trakta.

### Bolezni sečil

*Redki:* okvarjena ledvična funkcija, ledvična nefrotoksičnost v različnih oblikah, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotični sindrom in ledvična odpoved.

### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* urtikarija, izpuščaj.

*Zelo redki:* hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo)

*Neznana pogostnost:* reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivnostne reakcije.

#### Splošne težave

*Občasni:* splošno slabo počutje, utrujenost.

#### Bolezni imunskega sistema

Poročali so o pojavu preobčutljivostnih reakcij pri zdravljenju z ibuprofenom. Lahko so sestavljene iz (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksije, (b) astme, poslabšanja astme, bronhospazma ali dispneje ali (c) različnih kožnih motenj, vključno z različnimi izpuščaji, pruritusom, urtikarijo, purpuro, angioedemom in manj pogoste bulozne dermatoze (vključno z epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom).

*Zelo redki:* aseptični meningitis.

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Zelo redki:* nenormalna jetrna funkcija, hepatitis.

#### Psihiatrične motnje

*Redki:* depresija, zmedenost, halucinacije.

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *Toksičnost*

Tveganje simptomov obstaja pri odmerkih > 80 – 100 mg/kg. Pri odmerkih > 200 mg/kg obstaja tveganje hudih simptomov, čeprav je variabilnost med posamezniki velika. Odmerek 560 mg/kg je pri 15-mesečnem otroku povzročil hudo zastrupitev, 3,2 g pri 6-letnem blago do zmerno zastrupitev, 2,8 – 4 g pri 1,5-letnem in 6 g pri 6-letnem hudo zastrupitev, 8 g pri odraslem zmerno zastrupitev in > 20 g pri odraslem zelo zastrupitev. 8 g je pri 16-letniku prizadelo ledvice, 12 g v kombinaciji z alkoholom pa je pri najstniku povzročilo akutno tubularno nekrozo.

### *Simptomi*

Prevladujoči so gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje (lahko s primesjo krvi) ter glavobol, tinitus, zmedenost in nistagmus. V primeru velikih odmerkov izguba zavesti, konvulzije (predvsem pri otrocih), bradikardija, padec krvnega tlaka, hipernatriemija, učinki na ledvice, hematurija.

Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze. Možni so učinki na jetra. Občasno so poročali o hipotermiji in sindromu dihalne stiske pri odraslem (ARDS).

Dolgotrajna uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, ali preveliko odmerjanje, lahko povzroči ledvično tubulno acidozo in hipokaliemijo.

### *Zdravljenje*

Če je treba, izpiranje želodca in aktivno oglje. V primeru prebavnih težav antacidi. V primeru hipotenzije intravenska tekočina in, če je potrebno, inotropna podpora. Zagotoviti je treba ustrezno diurezo. Korigirati je treba acido-bazne in elektrolitske motnje. Drugo simptomatsko zdravljenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; Derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01.

Ibuprofen (2-(4-izobutil-fenil)propionska kislina) je nesteroidni protivnetni analgetik z antipiretičnim delovanjem, ki spada v skupino derivatov propionske kisline. Glavni mehanizem delovanja ibuprofena je zaviranje sinteze prostaglandinov in tromboksana preko reverzibilne inhibicije ciklooksigenaze (COX). Prostaglandini so še posebej udeleženi pri nastanku bolečine, ki spremlja poškodbe in vnetja. Ibuprofen zavira tudi agregacijo trombocitov, vendar ima le minimalni učinek na čas krvavitve.

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 hitro absorbira iz prebavil in njegova biološka uporabnost je 80 – 90%. Največja koncentracija v serumu se pojavi eno do dve uri po uporabi. Če je ibuprofen uporabljen s hrano, je največja koncentracija v serumu manjša in je dosežena počasneje, kot če je zdravilo zaužito na prazen želodec. Hrana nima izrazitega vpliva na celotno biološko uporabnost.

#### **Porazdelitev**

Ibuprofen se v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (99%). Volumen porazdelitve ibuprofena je majhen in znaša pri odraslih približno  $0,12 \pm 0,02$  l/kg.

#### **Presnova**

Ibuprofen se v jetrih s citokromom P450 (predvsem s CYP2C9) hitro presnovi v dva primarna neaktivna presnovka, 2-hidroksiibuprofen in 3-karboksiibuprofen. Po peroralni uporabi zdravila se malenkost manj kot 90% peroralnega odmerka ibuprofena pojavi v urinu v obliki oksidacijskih presnovkov in njihovih glukuronskih konjugatov. Zelo malo ibuprofena se nespremenjenega izloči z urinom.

## **Izločanje**

Izločanje skozi ledvice je hitro in popolno. Eliminacijski razpolovni čas je približno 2 uri. Izločanje ibuprofena je skoraj popolno v 24 urah po zadnjem odmerku.

### ***Posebne populacije***

#### *Starejši*

Če ni okvare ledvic, se farmakokinetične značilnosti in izločanje z urinom med mladimi in starejšimi razlikujejo le malo in klinično nepomembno.

#### *Otroci*

Sistemska izpostavljenost ibuprofenu je – po korekciji terapevtskega odmerka na telesno maso (5 mg/kg do 10 mg/kg telesne mase) – pri otrocih, starih 1 leto ali več, po vsem sodeč podobna kot pri odraslih. Otroci, stari od 3 mesece do 2,5 leta, so imeli večji volumen porazdelitve (l/kg) in očistek (l/kg/h) ibuprofena kot otroci, stari od > 2,5 leta do 12 let.

### ***Okvara ledvic***

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami poročali o višjem nevezanem (S)-ibuprofenu, večji AUC (S)-ibuprofena in večjem enantiomernem razmerju AUC (S/R). Pri bolnikih v končni fazi ledvičnega obolenja, ki so na dializi, je bil povprečni prosti delež ibuprofena približno 3%, pri zdravih prostovoljcih pa približno 1%. Huda okvara delovanja ledvic lahko povzroči kopičenje presnovkov ibuprofena. Pomen tega učinka ni znan. Presnovki se lahko odstranijo s hemodializo (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### ***Okvara jeter***

Alkoholna okvara jeter z blago do zmerno okvaro jeter ni bistveno spremenila farmakokinetičnih parametrov.

Pri bolnikih s cirozo in zmerno okvaro jeter (točke po Child Pugh-u: 6–10), ki so dobivali racemni ibuprofen, so opazili v povprečju 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa in enantiomerno razmerje AUC (S/R) je bilo bistveno manjše kot pri zdravih kontrolnih osebah. To kaže na okvarjeno presnovno inverzijo (R)-ibuprofena v aktivni (S)-enantiomer (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri testiranju kronične toksičnosti, so pri psih in podganah opazili lezije v želodcu in dvanajsterniku ter vnetje črevesja. Pri ibuprofenu pojav mutagenosti in teratogenosti ni bil opažen.

Veliko protivnetnih analgetikov povzroča skeletne anomalije pri novorojenih miših, če se dajejo v visokih dozah.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

- predgelirani škrob
- hipromeloza (E 464)
- magnezijev stearat (E 572)
- mikrokristalna celuloza (E 460)
- natrijev lavrilsulfat
- stearinska kislina (E 570)

- koloidni brezvodni silicijev oksid

Obloga:

- hipromeloza (E 464)
- makrogol 4000
- polidekstroza (E 1200)
- barvilo (titanov dioksid (E 171))

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Ibuprofen Vitabalans 200 mg: 5 let.

Ibuprofen Vitabalans 400 mg: 5 let.

Ibuprofen Vitabalans 600 mg: 5 let.

Ibuprofen Vitabalans 800 mg: 5 let.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ibuprofen Vitabalans 200 mg:

50 filmsko obloženih tablet (5 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (Al/PVC/PVdC ali Al/PVC)).

Ibuprofen Vitabalans 400 mg:

30 filmsko obloženih tablet (3 x 10 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih (Al/PVC)).

Ibuprofen Vitabalans 600 mg:

30 filmsko obloženih tablet v plastičnem vsebniku (vsebnik HD-PE in zaporka LD-PE).

Ibuprofen Vitabalans 800 mg:

30 filmsko obloženih tablet v plastičnem vsebniku (vsebnik HD-PE in zaporka LD-PE).

## **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**

Vitabalans Oy, Varastokatu 8, 13500 Hämeenlinna, Finska

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

H/12/00748/003-006, H/12/00748/008

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10.9.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 27.09.2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

20.11.2024