

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuprofen INN-FARM 20 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 20 mg ibuprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 300 mg sorbitola (E420), 0,1 mg natrijevega benzoata (E211), 2,4 mg propilenglikola in 0,038 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Umazano bela do rjavkasta homogena suspenzija z vonjem marelice.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM je indicirano za uporabo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let (s telesno maso od 7 do 40 kg).

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne bolečine in povišane telesne temperature.

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje bolečine in povišane telesne temperature, povezane s prehladom in gripo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Za lajšanje simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkovit odmerek najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

Če je pri dojenčkih, starejših od 6 mesecev, treba to zdravilo uporabljati več kot 3 dni ali se simptomi poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo se odmerja na 6–8 ur, skladno s priporočili v spodnji preglednici. Med odmerki morajo miniti vsaj 4 ure.

Priporočen dnevni odmerek je 20 mg/kg v deljenih odmerkih. Izbira intervala odmerjanja mora temeljiti na simptomatiki. Največjega dnevnega odmerka se ne sme prekoračiti.

Odmerki so:

Starost (masa)	Pogostnost	Enkratni odmerek	Največji dnevni odmerek
6–12 mesecev (7–9 kg)	3 do 4-krat na dan	50 mg (2,5 ml)	150–200 mg (7,5–10 ml)
1–3 leta (10–15 kg)	3-krat na dan	100 mg (5 ml)	300 mg (15 ml)
4–6 let (16–20 kg)	3-krat na dan	150 mg (7,5 ml)	450 mg (22,5 ml)
7–9 let (21–29 kg)	3-krat na dan	200 mg (10 ml)	600 mg (30 ml)
10–12 let (30–40 kg)	4-krat na dan	200 mg (10 ml)	800 mg (40 ml)

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

Način uporabe

samo za peroralno in kratkotrajno uporabo

Zdravilo je najbolje jemati s hrano ali po obroku.

Steklenici je priložena odmerna brizga za peroralno dajanje (5 ml) za pomoč pri pravilnem odmerjanju.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki so se jim po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. astma, rinitis, angioedem ali urtikarija).

Aktivna razjeda želodca ali dvanajstnika ali anamneza ponavljajočih se krvavitev/razjed v prebavilih (dva ali več jasnih pojavov dokazane razjede ali krvavitve).

Anamneza krvavitve ali predrtja v prebavilih, povezanih s predhodnim zdravljenjem z zdravili iz skupine NSAID.

Hudo srčno popuščanje (razred IV po NYHA), odpoved ledvic ali odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).

Nagnjenost h krvavitvam in motnje strjevanja krvi.

Izrazita dehidracija (zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnega vnosa tekočine).

Možgansko-žilna ali druga aktivna krvavitev.

Otroci, mlajši od 6 mesecev ali lažji od 7 kg.

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sočasni uporabi zdravila Ibuprofen INN-FARM z drugimi zdravili iz skupine NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Bolniki z astmo se morajo pred uporabo ibuprofena posvetovati z zdravnikom (glejte spodaj).

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas, ki še zadostuje za nadzor simptomov (glejte poglavje 4.2 ter gastrointestinalna ter srčno-žilna tveganja spodaj). Odmerki, večji od priporočenih, lahko povzročijo resna tveganja.

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM se sme uporabljati samo po skrbnem razmisleku glede razmerja med koristmi in tveganji pri naslednjih stanjih:

- sistemskem eritematoznem lupusu (SLE) ali drugih avtoimunskih boleznih,
- prirojeni motnji presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- prvem in drugem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6),
- dojenju (glejte poglavje 4.6).

Posebna previdnost je potrebna pri naslednjih stanjih:

- boleznih prebavil, vključno s kronično vnetno črevesno boleznijo (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen),
- srčnem popuščanju in hipertenziji,
- zmanjšanem delovanju ledvic,
- motenem delovanju jeter,
- moteni hematopoezi,
- motnjah koagulacije krvi,
- alergijah, senenem nahodu, kroničnem otekanju nosne sluznice, adenoidih, kronični obstruktivni pljučni bolezni ali bronhialni astmi, saj pri teh bolnikih obstaja povečano tveganje za alergijske reakcije. Slednje se lahko pojavijo v obliki astmatičnega napada (t. i. analgetična astma), Quinckejevega edema ali urtikarije;
- takoj po večjih kirurških posegih.

Krvavitve, razjede in predrtje prebavil

Pri uporabi vseh zdravil iz skupine NSAID so poročali o pojavu krvavitev, razjed ali predrtja prebavil, ki so lahko smrtne. Pojavile so se kadar koli med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali resnih neželenih učinkov na prebavila v anamnezi.

Tveganje za krvavitve, razjede in predrtje prebavil se pri bolnikih z anamnezo razjed, še zlasti če je bila prisotna krvavitev ali predrtje, ter pri starejših bolnikih povečuje s povečanjem odmerkov zdravil iz skupine NSAID (glejte poglavje 4.3). Pri takih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim razpoložljivim odmerkom. V pošteev pride kombinirano zdravljenje z zaščitnimi sredstvi (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za prebavila (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo toksičnih učinkov na prebavila, še zlasti starejši, morajo zdravnika obvestiti o kakršnih koli neobičajnih trebušnih simptomih (še zlasti o krvavitvah v prebavilih), predvsem v začetnem obdobju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjedo ali krvavitev, npr. peroralne kortikosteroide, antikoagulate, kot sta varfarin ali heparin, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina, je priporočljiva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Kadar pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ibuprofen INN-FARM, pride do krvavitve ali razjede v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Zdravila iz skupine NSAID je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se jim stanje lahko poslabša (glejte poglavje 4.8).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih so neželeni učinki zdravil iz skupine NSAID pogostejši, še zlasti krvavitve in predrtja v prebavilih, kar je lahko usodno (glejte poglavje 4.2).

Srčno-žilni in možgansko-žilni učinki

V povezavi z zdravljenjem z zdravili iz skupine NSAID so poročali o zadrževanju tekočin, hipertenziji in edemu, zato je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali farmacevtom) pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg na dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na 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 možgansko-žilno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg na dan).

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

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

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)

V zvezi z uporabo ibuprofena (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).

Izjemoma se lahko pri bolnikih z noricami pojavijo resni zapleti zaradi okužb kože in mehkih tkiv. Trenutno vpliva zdravil iz skupine NSAID na poslabšanje teh okužb še ni mogoče izključiti, zato uporaba zdravila Ibuprofen INN-FARM pri bolnikih z noricami ni priporočljiva.

Učinki na ledvice

Ibuprofen lahko zaradi učinka na perfuzijo ledvic povzroči zadrževanje natrija, kalija in tekočin pri bolnikih, ki pred tem niso imeli motenj ledvic. To lahko povzroči edem ali pri dovzetnih bolnikih celo vodi v srčno popuščanje ali hipertenzijo.

Tako kot velja za druga zdravila iz skupine NSAID je dolgotrajna uporaba ibuprofena pri živalih povzročila renalno papilarno nekrozo in druge patološke spremembe ledvic. Pri ljudeh so poročali o akutnem intersticijskem nefritisu s hematurijo, proteinurijo in občasno nefrotskim sindromom. Primere toksičnih učinkov na ledvice so zabeležili tudi pri bolnikih, pri katerih imajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju perfuzije ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba zdravil iz skupine NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in s tem zmanjša krvni pretok v ledvicah, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Za ta zaplet so najbolj ogroženi bolniki z okvaro delovanja ledvic, srčnim popuščanjem, motenim delovanjem jeter, bolniki, ki jemljejo diuretike ali zaviralce ACE, in starejši bolniki. Ti simptomi so po prenehanju zdravljenja z zdravili iz skupine NSAID običajno reverzibilni.

Pri dehidriranih otrocih, mladostnikih in starejših bolnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

Alergijske reakcije

Zelo redko so poročali o hudih akutnih preobčutljivostnih reakcijah (npr. anafilaktičnem šoku). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju/dajanju zdravila Ibuprofen INN-FARM je treba zdravljenje prekiniti, zdravstveno osebje pa mora skladno s simptomi izvesti vse zahtevane medicinske ukrepe.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so imeli preobčutljivostne ali alergijske reakcije, saj je lahko pri njih tveganje za preobčutljivostne reakcije med zdravljenjem z zdravilom Ibuprofen INN-FARM povečano.

Drugi previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki imajo ali pa so imeli bronhialno astmo, kronični rinitis, sinuzitis, nosne polipe, adenoide ali alergijske bolezni, lahko hitreje pride do bronhospazma, urtikarije ali angioedema.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM 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 INN-FARM 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.

Čezmerna uporaba katerega koli zdravila proti glavobolom lahko glavobole še poslabša. Če se tako stanje pojavi ali obstaja sum nanj, mora bolnik zdravljenje prekiniti in se posvetovati z zdravnikom. Pri bolnikih, ki imajo kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (ali zaradi nje) pogoste ali vsakodnevne glavobole, je treba posumiti na diagnozo glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil proti glavobolu.

Na splošno lahko jemanje zdravil proti bolečini iz navade, še zlasti kombinacija več zdravilnih učinkovin za lajšanje bolečin, povzroči trajne poškodbe ledvic s tveganjem za odpoved ledvic. To tveganje je lahko povečano pri fizičnem naporu, povezanim z izgubo soli in dehidracijo, zato se mu je treba izogibati.

Med zdravljenjem z ibuprofenom so pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot sta sistemski eritematozni lupus ali mešana vezivnotkivna bolezen) poročali o nekaj primerih s simptomi aseptičnega meningitisa, kot je otrdel vrat, glavobol, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientacija.

Ibuprofen lahko začasno zavre agregacijo trombocitov in podaljša čas krvavitve, zato je treba bolnike z motnjami koagulacije in bolnike na antikoagulantnem zdravljenju skrbno spremljati.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja z ibuprofenom je treba redno spremljati delovanje jeter in ledvic ter krvno sliko, še zlasti pri bolnikih z velikim tveganjem.

Uživanju alkohola se je treba izogibati, saj lahko okrepi neželene učinke zdravil iz skupine NSAID, še zlasti na prebavila in osrednji živčni sistem.

Bolniki, ki jemljejo ibuprofen, morajo zdravnika obvestiti o znakih in simptomih razjede ali krvavitve v prebavilih, zamegljenem vidu ali drugih težavah z očmi, kožnem izpuščaju, povečanju telesne mase ali edemu.

Glede plodnosti pri ženskah glejte poglavje 4.6.

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM vsebuje sorbitol (E420)

Sorbitol je vir fruktoze. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila. Sorbitol lahko povzroča nelagodje v prebavilih in ima blag odvajalni učinek.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM vsebuje aspartam (E951)

Aspartam je vir fenilalanina. Po peroralnem jemanju se aspartam v gastrointestinalnem traktu hidrolizira. Eden glavnih produktov hidrolize je fenilalanin. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 10 ml peroralne suspenzije (največji enkratni odmerek), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibuprofenu se je treba izogibati v kombinaciji z naslednjimi zdravili

Acetilsalicilna kislina: sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov, razen če je zdravnik svetoval jemanje majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline (manj kot 75 mg na dan).

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 zdravila iz skupine NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2: sočasni uporabi dveh ali več zdravil iz skupine NSAID se je treba izogibati, ker to lahko poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Ibuprofen je treba uporabljati previdno v kombinaciji z naslednjimi zdravili

Antikoagulanti: zdravila iz skupine NSAID lahko okrepijo učinke antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi (zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in blokatorji receptorjev za angiotenzin II) in diuretiki: zdravila iz skupine NSAID lahko zmanjšajo učinke teh zdravil. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost zdravil iz skupine NSAID. Sočasna uporaba ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali zaviralcev ACE lahko povzroči hiperkaliemijo. Skrbno je treba spremljati ravni kalija.

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

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

Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4). Zdravil iz skupine NSAID se ne sme uporabljati v kombinaciji z antiagregacijskimi zdravili, kot je tiklopidin, ker pride do aditivnega zavrtja delovanja trombocitov.

Srčni glikozidi: zdravila iz skupine NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo GFR in zvečajo plazemske ravni srčnih glikozidov (npr. digoksina).

Litij: obstajajo dokazi o možnem povečanju plazemskih ravni litija.

Metotreksat: zdravila iz skupine NSAID zavirajo tubulno sekrecijo metotreksata, pojavijo pa se lahko tudi nekatere presnovne interakcije, kar povzroči zmanjšan očistek metotreksata. Dajanje ibuprofena v roku 24 ur pred ali po dajanju metotreksata lahko vodi v zvečano koncentracijo metotreksata in povečanje njegovih toksičnih učinkov, zato se je treba izogibati sočasni uporabi zdravil iz skupine NSAID in velikih odmerkov metotreksata. Poleg tega je treba upoštevati morebitno tveganje za interakcije med zdravljenjem z metotreksatom v majhnih odmerkih, še zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic. Med kombiniranim zdravljenjem je treba spremljati delovanje ledvic.

Ciklosporin: povečano tveganje za nefrotoksičnost.

Mifepriston: zdravil iz skupine NSAID se ne sme uporabljati 8–12 dni po uporabi mifepristona, saj lahko zmanjšajo učinek mifepristona.

Takrolimus: sočasna uporaba takrolimusa in zdravil iz skupine NSAID lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost.

Zidovudin: sočasna uporaba zidovudina in zdravil iz skupine NSAID poveča tveganje za hematotoksičnost. Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki sočasno prejemajo zidovudin in ibuprofen.

Kinolonski antibiotiki: podatki na živalih kažejo, da lahko zdravila iz skupine NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane s kinolonskimi antibiotiki. Bolniki, ki jemljejo zdravila iz skupine NSAID in kinolonske antibiotike, imajo lahko povečano tveganje za nastanek konvulzij.

Sulfonilsečnine: zdravila iz skupine NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin. V primeru sočasnega zdravljenja je priporočljivo spremljanje ravni glukoze v krvi.

Aminoglikozidi: zdravila iz skupine NSAID lahko upočasnijo izločanje aminoglikozidov in povečajo njihovo toksičnost.

Zaviralci CYP2C9 (npr. vorikonazol ali flukonazol): 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 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, še zlasti kadar so z vorikonazolom ali flukonazolom uporabljeni veliki odmerki ibuprofena.

Holestiramin: sočasno zdravljenje s holestiraminom in ibuprofenom podaljša in zmanjša (za 25 %) absorpcijo ibuprofena. Ti zdravili je treba uporabiti v presledku najmanj dveh ur.

Pripravki rastlinskega izvora: dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba*) lahko pri zdravilih iz skupine NSAID poveča tveganje za krvavitve.

Alkohol: pri posameznikih, ki kronično uživajo alkohol (14–20 pijač na teden ali več), se je treba izogibati uporabi ibuprofena zaradi povečanega tveganja za pomembne neželene učinke na prebavila, vključno s krvavitvijo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano 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 prostaglandinov pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so pri živalih 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 zdravila Ibuprofen INN-FARM 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 nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se zdravila Ibuprofen INN-FARM v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo Ibuprofen INN-FARM uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek zdravila čim manjši, zdravljenje pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Ibuprofen INN-FARM od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Ibuprofen INN-FARM ukiniti.

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

- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti pa:

- podaljšan čas krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zaviranje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Zato je zdravilo Ibuprofen INN-FARM v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen se izloča v materino mleko, vendar med kratkotrajnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki tveganje za vpliv na dojenčka ni verjetno. Če pa je predpisano dolgotrajnejše zdravljenje, je treba razmisliti o zgodnjem prenehanju dojenja.

Plodnost

Uporaba ibuprofena lahko zmanjša plodnost, zato ni priporočljiva pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe ibuprofena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ibuprofen INN-FARM nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa se lahko pri velikih odmerkih pojavijo neželeni učinki, kot so utrujenost, somnolenca, vrtoglavica (o njih so poročali pogosto) in motnje vida (o njih so poročali občasno), lahko v posameznih primerih pride do poslabšanja sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev. Ta učinek je še močnejši ob sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih na prebavila. Pojavijo se lahko peptične razjede, predrtja ali krvavitve v prebavilih, ki so lahko včasih smrtne, še zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Po uporabi ibuprofena so poročali o navzei, bruhanju, diareji, 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.

Neželeni učinki so večinoma odvisni od odmerka, še zlasti pa je od odmerka in trajanja zdravljenja odvisno tveganje za pojav krvavitev v prebavilih. Za druge znane dejavnike tveganja glejte poglavje 4.4.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki jih lahko sestavljajo:

- (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksija,
- (b) občutljivost dihal, npr. astma, poslabšanje astme, bronhospazem, dispneja,
- (c) razne kožne reakcije, npr. pruritus, urtikarija, purpura, angioedem in zelo redko eksfoliativne in bulozne dermatoze (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo).

Poročali so o poslabšanju z okužbo povezanih vnetij (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), kar je sovpadalo z uporabo zdravil iz skupine NSAID. Če se med uporabo zdravila Ibuprofen INN-FARM pojavijo znaki okužbe ali se le-ti poslabšajo, mora bolnik nemudoma obiskati zdravnika.

V izjemnih primerih se med okužbo z noricami lahko pojavijo hude okužbe kože in zapleti na mehkih tkivih.

Podatki iz kliničnih študij kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg na dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

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

Neželeni učinki, ki so vsaj morebitno povezani z ibuprofenom, so prikazani z razvrstitvijo po pogostnosti in organskem sistemu po MedDRA. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	rinitis
	zelo redki	aseptični meningitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija in hemolitična anemija. Prvi simptomi in znaki lahko vključujejo: povišano telesno temperaturo, vnetje žrela, površinske razjede v ustih, gripi podobne simptome, hudo izčrpanost ter nepojasnjene krvavitve in podplutbe.
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije, kot so urtikarija, pruritus, purpura in eksantem, kot tudi astmatični napadi (včasih s hipotenzijo)
	redki	sindrom eritematoznega lupusa
	zelo redki	hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi lahko vključujejo: edem obraza, otekanje jezika, otekanje notranjosti grla z zožitvijo dihal, dispnejo, tahikardijo in padcem krvnega tlaka do točke, ko pride do življenjsko ogrožajočega šoka.
Psihiatrične motnje	občasni	anksioznost
	redki	depresija, zmedenost, halucinacije
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, somnolenca, agitiranost, omotica, nespečnost, razdražljivost
	občasni	parestezije
	redki	optični nevritis
Očesne bolezni	občasni	okvara vida
	redki	toksična optična nevropatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	pogosti	vertoglavica
	občasni	okvara sluha
	zelo redki	tinitus
Srčne bolezni	zelo redki	palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt, akutni pljučni edem, edem
	neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma, bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	dispepsija, diareja, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, napenjanje, zaprtje

	občasni	gastritis, razjeda dvanajstnika, razjeda želodca, razjede v ustih, predrtje prebavil
	zelo redki	ezofagitis, pankreatitis, zožitve črevesja, melena, hematemeza, krvavitve v prebavilih
	neznana pogostnost	kolitis in Crohnova bolezen
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, zlatenica, nenormalno delovanje jeter
	redki	okvara jeter
	zelo redki	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj, urtikarija, pruritus, purpura, fotosenzitivna reakcija
	zelo redki	hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo), alopecija, nekrotizirajoči fasciitis
	neznana pogostnost	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil	zelo redki	tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom in ledvična odpoved, akutna ledvična odpoved, papilarna nekroza (še zlasti pri dolgotrajni uporabi, povezani s povečano ravno serumske sečnine)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	redki	edem

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. Pri odraslih odziv na odmerek ni tako jasen. Razpolovni čas pri prevelikem odmerjanju je 1,5–3 ure.

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembne količine zdravil iz skupine NSAID, nastopijo simptomi v 4 do 6 urah. Simptomi, o katerih so poročali najpogosteje, vključujejo navzeo, bruhanje, epigastrično bolečino in redkeje diarejo. Lahko se pojavijo tudi tinitus, glavobol, omotica, zmedenost in krvavitve v prebavilih. Pri resnejši zastrupitvi so opazili toksičnost za osrednji živčni sistem, ki se kaže kot zaspanost, občasna vznemirjenost in dezorientacija ali koma. Včasih se pri bolnikih pojavijo tudi konvulzije, pri otrocih pa lahko tudi mioklonični krči. Pri resni zastrupitvi lahko pride do metabolne

acidoze, podaljšan je lahko protrombinski čas/INR, verjetno zaradi motenega delovanja cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi. Pride lahko do akutne odpovedi ledvic, okvare jeter, omedlevice, hipotenzije, nistagmusa, hipotermije, depresije dihanja in cianoze. Možno je tudi poslabšanje astme pri astmatikih.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno, vključuje pa naj vzdrževanje prehodnosti dihal in spremljanje srčne funkcije ter vitalnih znakov, vse dokler stanje ni stabilno. Razmisliti je treba o peroralni uporabi aktivnega oglja, če je bolnik sprejet v roku 1 ure po zaužitju potencialno toksične količine. Alternativno lahko pri odraslih pride v poštev izpiranje želodca v roku ene ure po zaužitju potencialno življenje ogrožajočega odmerka. Če so konvulzije pogoste in daljše, jih je treba zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Bolniku je treba dati bronhodilatatorje za astmo.

Zagotoviti je treba zadostno izločanje urina.

Skrbno je treba spremljati delovanje ledvic in jeter.

Bolnike je treba spremljati še najmanj štiri ure po zaužitju potencialno toksičnih odmerkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline; oznaka ATC: M01AE01

Mehanizem delovanja

Ibuprofen je derivat propionske kisline z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim delovanjem. Domnevajo, da so terapevtski učinki zdravila, ki sodi med nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), posledica njegovega zaviralnega učinka na encim ciklooksigenazo, kar povzroči izrazito zmanjšanje sinteze prostaglandinov.

Klinična učinkovitost in varnost

Eksploimentalni 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 ur 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, njegova biološka uporabnost pa je 80–90 %. Največje koncentracije v serumu se pojavijo eno do dve uri po jemanju. Če je ibuprofen zaužit skupaj s hrano, so največje koncentracije v serumu manjše in so dosežene počasneje, kot če je zdravilo zaužito na prazen želodec. Hrana nima izrazitega vpliva na celotno biološko uporabnost.

Porazdelitev

Ibuprofen je izdatno vezan na beljakovine v plazmi (99 %). Volumen porazdelitve ibuprofena je majhen in znaša pri odraslih približno 0,12–0,2 l/kg.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Posebne populacije

Starejši bolniki

Če ni okvare ledvic, se farmakokinetični profil in izločanje z urinom med mladimi in starejšimi osebami razlikujeta le malo in klinično nepomembno.

Pediatrična populacija

Sistemska izpostavljenost ibuprofenu po prilagoditvi terapevtskega odmerka glede na telesno maso (5 mg/kg do 10 mg/kg telesne mase) je pri otrocih, starih 1 leto ali starejših, 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 zvečanju nevezanega (S)-ibuprofena, večji vrednosti 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 bolezen jeter z blago do zmerno okvaro jeter ni bistveno spremenila farmakokinetičnih parametrov.

Pri bolnikih s cirozo in zmerno okvaro jeter (Child Pugh: 6–10), zdravljenih z racemnim ibuprofenom, so opazili povprečno 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa in bistveno manjše enantiomerno razmerje AUC (S/R) kot pri zdravih kontrolnih osebah, kar 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

Razen predkliničnih podatkov, upoštevanih že v drugih delih tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za oceno varnosti.

Ocena tveganja za okolje

Ibuprofen predstavlja tveganje za vodno okolje, predvsem za ribe in nevretenčarje, ki živijo na vodnem dnu (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol

70-% tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (E420)

ksantanski gumi

mikrokristalna celuloza in natrijev karmelozat

polisorbat 80

dinatrijev edetat

natrijev saharinat

citronska kislina monohidrat

natrijev citrat dihidrat

natrijev benzoat (E211)

aroma marelice vsebuje:

propilenglikol

aromatično snov

naravno aromatično snov

eterično olje pomaranče, eterično olje limone

aroma za prikrivanje okusa vsebuje:

krompirjev maltodekstrin

aromatične sestavine

aspartam (E951)

kalijev acesulfamat (E950)

30-% emulzija simetikona

natrijev klorid

prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta suspenzija: 3 leta.

Po prvem odprtju se lahko suspenzijo uporablja 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 ml peroralne suspenzije je pakirano v 125-ml steklenico iz rjavega nevtralnega stekla z navojno zaporko iz polipropilena s polietilenskim tesnjenjem ali pa s polipropilensko navojno, za otroke varno zaporko z obročkom z zaščito pred poseganjem v zdravilo z reliefom in podlogo.

Kartonska škatla vsebuje eno (1) steklenico, eno plastično 5-ml odmerno brizgo za peroralno dajanje in navodilo za uporabo. Plastična 5-ml odmerna brizga za peroralno dajanje ima označbe za odmerjanje 2,5-ml in 5-ml odmerka.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred vsako uporabo steklenico dobro pretresite.

Plastična odmerna brizga za peroralno dajanje se uporablja za odmerjanje ustrezne količine suspenzije.

Plastična brizga je vključena v pakiranje.

To zdravilo predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

INN-FARM d.o.o.

Maleševa ulica 14

1000 Ljubljana

Slovenija

tel.: +386 (0)70 390 711

e-pošta: info@inn-farm.si

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

H/20/02781/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 12. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 2. 2024