

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Diverin ZIPP 200 mg mehke kapsule  
Diverin ZIPP 400 mg mehke kapsule

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Diverin ZIPP 200 mg mehke kapsule  
Ena kapsula vsebuje 200 mg ibuprofena.  
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 38,92 mg sorbitola (E420)

Diverin ZIPP 400 mg mehke kapsule  
Ena kapsula vsebuje 400 mg ibuprofena.  
Pomožna snov z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 50 mg sorbitola (E420)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapsula, mehka

Diverin ZIPP 200 mg mehke kapsule  
Mehke, prosojne želatinske kapsule ovalne oblike, ki vsebujejo brezbarvno do blede rumeno obarvano, prozorno, viskozno tekočino, z natisnjeno oznako '200' v črni barvi na ovojnici kapsule.  
Velikost: 15 mm x 8 mm

Diverin ZIPP 400 mg mehke kapsule  
Mehke, prosojne, želatinske kapsule ovalne oblike, ki vsebujejo brezbarvno do blede rumeno obarvano, prozorno, viskozno tekočino, z natisnjeno oznako '400' v črni barvi na ovojnici kapsule.  
Velikost: 15 mm x 10 mm

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

[samo za 200 mg]

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin, kot so glavobol, zobobol, bolečine ob menstruaciji, ter za zniževanje zvišane telesne temperature in lajšanje bolečine pri prehladu.

[samo za 400 mg]

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin, kot so glavobol, akutni migrenski glavobol z avro ali brez nje, zobobol, bolečine ob menstruaciji, ter za zniževanje zvišane telesne temperature in lajšanje bolečine pri prehladu.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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  $\geq 40$  kg telesne mase (stari 12 let ali več):*

[samo za 200 mg]

Začetni odmerek: 200 mg ali 400 mg.

Če je potrebno, se lahko uporabi dodaten odmerek 1 do 2 kapsuli (200 mg do 400 mg). Ustrezen presledek med odmerki je treba izbrati na podlagi simptomov in priporočenega najvišjega dnevnega odmerka. Ta presledek pri 400-miligramskem odmerku ne sme biti krajši od 6 ur, pri 200-miligramskem odmerku pa ne krajši od 4 ur. Skupni odmerek v katerem koli 24-urnem obdobju ne sme preseči 1200 mg.

[samo za 400 mg]

Začetni odmerek: 400 mg.

Če je potrebno, se lahko uporabi dodaten 400-miligramski odmerek. Ustrezen presledek med odmerki je treba izbrati na podlagi simptomov in priporočenega najvišjega dnevnega odmerka. Ta presledek pri 400-miligramskem odmerku ne sme biti krajši od 6 ur. Skupni odmerek v katerem koli 24-urnem obdobju ne sme preseči 1200 mg.

Za zdravljenje migrenskega glavobola je odmerek ena kapsula (400 mg) kot enkratni odmerek, ali, če je to potrebno, 400 mg v 4 do 6 urnih časovnih razmikih. Skupni odmerek v katerem koli 24-urnem obdobju ne sme preseči 1200 mg ibuprofena.

Če mora odrasli bolnik jemati to zdravilo dlje kot 3 dni pri migrenskem glavobolu ali zvišani telesni temperaturi ali dlje kot 4 dni pri lajšanju bolečin oziroma če se mu simptomi poslabšajo, mu je treba naročiti, naj se posvetuje z zdravnikom.

*Pediatrična populacija*

[samo za 200 mg]

*Otroci, starejši od 6 let (20 kg –40 kg telesne mase):*

Zdravilo Diverin ZIPP 200 mg se sme uporabljati samo pri otrocih s telesno maso najmanj 20 kg. Najvišji skupni dnevni odmerek ibuprofena je 20–30 mg ibuprofena na kg telesne mase, razdeljen na 3 do 4 posamezne odmerke s presledki od 6 do 8 ur. Priporočenega najvišjega dnevnega odmerka se ne sme preseči. V 24-urnem obdobju se ne sme preseči najvišjega odmerka ibuprofena 30 mg/kg.

Za odmerjanje se uporabljajo naslednja priporočila:

Telesna masa	Enkratni odmerek	Najvišji dnevni odmerek
20 kg –29 kg	1 kapsula (200 mg ibuprofena)	3 kapsule (ustreza 600 mg ibuprofena)
30 kg –39 kg	1 kapsula (200 mg ibuprofena)	4 kapsule (ustreza 800 mg ibuprofena)

Če mora otrok ali mladostnik to zdravilo jemati dlje kot 3 dni, ali če se simptomi poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Otroci, mlajši od 6 let

Uporaba zdravila Diverin ZIPP 200 mg je kontraindicirana pri otrocih, mlajših od 6 let.

[samo za 400 mg]

Če mora mladostnik (star 12 let in več) to zdravilo jemati dlje kot 3 dni ali če se mu simptomi podaljšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Uporaba zdravila Diverin ZIPP 400 mg je kontraindicirana pri mladostnikih s telesna maso, manjšo od 40 kg, in pri otrocih, mlajših od 12 let.

### *Starejši bolniki*

Posebno prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi pojava možnih neželenih učinkov je treba starejše bolnike še posebej skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

### *Bolniki z občutljivim želodcem*

Bolniki z občutljivim želodcem morajo jemati ibuprofen skupaj z obrokom hrane.

Če bolnik zaužije ibuprofen po obroku, je lahko začetek njegovega delovanja zapoznel. Če se to zgodi, bolnik ne sme več zaužiti več ibuprofena, kot je priporočeno v poglavju 4.2 (Odmerjanje) oziroma zdravila ne sme vzeti, dokler ne mine ustrezen čas do naslednjega odmerka.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic odmerka ni treba prilagajati. Ibuprofen je kontraindiciran pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3).

### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter odmerka ni treba prilagajati. Ibuprofen je kontraindiciran pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter (glejte poglavje 4.3).

### Način uporabe

peroralna uporaba

Samo za kratkotrajno uporabo.

Kapsule ibuprofena je treba pogoltniti z obilo vode. Kapsul se ne sme žvečiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

Ibuprofen je kontraindiciran pri bolnikih:

- s preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- ki so imeli preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, angioedem, rinitis, urtikarijo ali astmo) kot odziv na acetilsalicilno kislino (ASA) ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (v nadaljevanju NSAID),
- z aktivno peptično razjedo/krvavitvijo ali s ponavljajočo se peptično razjedo/krvavitvijo v anamnezi (dve ali več izrazitih epizod dokazane razjede ali krvavitve),
- s krvavitvijo ali perforacijo v prebavilih v anamnezi, v povezavi s predhodnim zdravljenjem z NSAID,
- s hudo okvaro delovanja jeter, hudo okvaro delovanja ledvic ali hudim srčnim popuščanjem (stopnje IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4),
- [samo za 200 mg] otroci s telesno maso, manjšo od 20 kg (stari okrog 6 let)
- [samo za 400 mg] mladostniki s telesno maso, manjšo od 40 kg, ali otroci, mlajši od 12 let
- s cerebrovaskularno ali drugo aktivno krvavitvijo,
- z nepojasnjeno motnjo tvorbe krvnih celic,
- s hudo dehidracijo (ki jo lahko povzročijo bruhanje, driska ali nezadosten vnos tekočin),
- v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja, potrebnega za odpravo simptomov (glejte učinke na prebavila ter srce in ožilje, ki so opisana v nadaljevanju).

Previdnost je potrebna med dajanjem ibuprofena pri bolnikih, ki imajo naslednja stanja, ki se lahko poslabšajo:

- kongenitalna motnja presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- motnje strjevanja krvi (ibuprofen lahko podaljša trajanje krvavitve),
- neposredno po večjem kirurškem posegu,

- sistemski eritematozni lupus ali mešana bolezen vezivnega tkiva (npr. zvečano tveganje za aseptični meningitis) (glejte poglavje 4.8),
- hipertenzija in/ali srčna okvara, ker se lahko poslabša delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.8)
- pri bolnikih, ki imajo seneni nahod, nosne polipe ali kronično obstruktivno pljučno bolezen, ker pri njih obstaja zvečano tveganje za pojav alergijskih reakcij. Te lahko nastopijo v obliki napada astme (z analgetiki povzročena astma), Quincejevega edema ali urtikarije,
- pri bolnikih, ki so se že alergično odzvali na druge snovi, ker pri njih obstaja zvečano tveganje za preobčutljivostne reakcije tudi pri uporabi ibuprofena.

#### Pediatrična populacija

Pri dehidriranih otrocih in mladostnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

#### Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih je pogostnost neželenih učinkov NSAID zvečana, še posebej kar zadeva krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko usodne.

#### Učinki na dihala

Pri bolnikih z bronhialno astmo ali alergijsko boleznijo v anamnezi lahko pride do bronhospazma.

#### Druga NSAID

Sočasna uporaba ibuprofena z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, poveča tveganje za pojav neželenih učinkov in se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

#### Učinki na ledvice

Ledvična okvara, ker se lahko dodatno poslabša delovanje ledvic (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Na splošno lahko ponavljajoča se uporaba analgetikov, zlasti kombinacija več analgetičnih učinkovin, vodi do trajne okvare ledvic s tveganjem za ledvično odpoved (analgetično nefropatijo). To tveganje je lahko zvečano pri telesnem naporu, ko pride do izgubljanja soli in dehidracije, zato se mu je treba izogibati.

#### Učinki na jetra

Motnje v delovanju jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Zdravljenje z ibuprofenom je primerno prekiniti, ko se pojavi poslabšanje delovanja jeter v povezavi z uporabo ibuprofena. Po prekinitvi zdravljenja se zdravstveno stanje običajno normalizira. Primeren je tudi občasen nadzor glikemije.

#### Srčno-žilni in možgansko-žilni učinki

V povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) so poročali o zadrževanju tekočin, visokem krvnem tlaku in edemu, zato je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali s farmacevtom) pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali srčnim popuščanjem.

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.  $\leq 1200$  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).

#### Zmanjšana plodnost žensk

Glede možnega vpliva na plodnost žensk glejte poglavje 4.6.

#### Učinki na prebavila

NSAID je treba dajati previdno bolnikom z boleznijo prebavil (ulcerativni kolitis, Crohnova bolezen) v anamnezi, saj se ta stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Pri vseh NSAID so poročali o krvavitvah iz prebavil, razjedah ali perforacijah, ki lahko povzročijo smrt bolnika in se pojavijo kadarkoli v teku zdravljenja, z ali brez opozorilnih simptomov ali učinkov na prebavila v anamnezi.

Tveganje za krvavitve, razjedo ali perforacijo v prebavilih je večje pri visokih odmerkih NSAID in pri tistih bolnikih, ki imajo v anamnezi razjedo, še posebej, če je ob tem prišlo do zapletov v obliki krvavitve ali perforacije (glejte poglavje 4.3), ter pri starostnikih. Ti bolniki naj začnejo zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo.

Pri tovrstnih bolnikih in pri bolnikih, ki morajo sočasno jemati tudi acetilsalicilno kislino v nizkih odmerkih ali druge učinkovine, ki lahko zvečajo tveganje za prebavila (glejte spodaj in tudi poglavje 4.5), je potrebno razmisliti o uvedbi kombiniranega zdravljenja z zdravili za zaščito želodčne sluznice (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke).

Bolniki, ki imajo v anamnezi toksične učinke na prebavila, še posebej starostniki, morajo obvestiti zdravnika o kakršnihkoli nenavadnih simptomih v trebušni votlini (predvsem krvavitvah iz prebavil), kar je najbolj pomembno v začetnih fazah zdravljenja.

Bolnikom, ki sočasno prejema tudi druga zdravila, ki zvečujejo tveganje za nastanek razjede ali krvavitve, na primer peroralne kortikosteroide, antikoagulate, npr. varfarin, selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina ali protitrombotična zdravila, npr. acetilsalicilno kislino, je treba svetovati previdnost (glejte poglavje 4.5).

Kadar se pri bolniku, ki prejema ibuprofen, pojavijo krvavitve iz prebavil ali razjede, je treba zdravljenje ukiniti.

#### Kožne reakcije

O resnih kožnih reakcijah, od katerih so bile nekatere smrtne, na primer eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza, so v povezavi z uporabo NSAID poročali zelo redko (glejte poglavje 4.8). Velja, da je tveganje za tovrstne reakcije največje na začetku zdravljenja, saj se v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Bolnikom je treba svetovati, naj že ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, sprememb na sluznici ali kateregakoli drugega znaka preobčutljivosti prenehajo z jemanjem ibuprofena.

Izjemoma lahko virus noric (varicela) povzroči hude zaplete okužbe kože in mehkih tkiv. Zaenkrat ni mogoče izključiti možnosti, da jemanje NSAID prispeva k poslabšanju teh okužb. Zato je priporočeno, da v primeru noric bolnik ne jemlje ibuprofena.

#### Druge pripombe

Zelo redko so nastopile hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok). Že ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju ibuprofena je treba zdravljenje prekiniti in specializirano osebje mora uvesti potrebne medicinske ukrepe v skladu s simptomi.

Ibuprofen lahko prikrije znake ali simptome okužbe (zvišana telesna temperatura, bolečina in oteklina).

Ibuprofen lahko začasno zavre delovanje (agregacijo) trombocitov, zato je priporočljivo skrbno spremljanje vseh bolnikov z motnjami koagulacije.

Pri daljši uporabi ibuprofena so potrebne redne preiskave delovanja jeter in ledvic ter krvne slike.

Dolgotrajno jemanje katere koli vrste analgetikov lahko poslabša glavobol. Če pride do takega stanja ali ob sumu nanj, se je treba posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. Na diagnozo glavobola zaradi prekomernega jemanja zdravil je treba posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (ali zaradi) redne uporabe zdravil proti glavobolu. Glavobola zaradi prekomernega jemanja zdravil se ne sme zdraviti s zvečanimi odmerki zdravil.

Med zdravljenjem z ibuprofenom so pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot so sistemski eritematozni lupus, mešana bolezen vezivnega tkiva) opazili nekaj primerov simptomov aseptičnega meningitisa, kot so okorelost vratu, glavobol, navzee, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientacija.

Pri sočasnem uživanju alkohola se lahko okrepijo neželeni učinki, ki so povezani z učinkovino, še zlasti NSAID učinki na prebavila in osrednje živčevje.

Bolniki, ki jemljejo ibuprofen, morajo svojemu zdravniku poročati o znakih ali simptomih razjed ali krvavitev v prebavilih, pojavu zamegljenega vida ali drugih očesnih simptomov, kožnem izpuščaju, zvečanju telesne mase ali edemih.

Če se pojavijo težave z vidom, zamegljen vid, skotom ali motnje zaznavanja barv, je treba zdravljenje prekiniti.

[samo za 200 mg]

To zdravilo vsebuje 38,9 mg sorbitola (E420) v eni kapsuli.

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.

[samo za 400 mg]

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola (E420) v eni kapsuli.

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 razpoložljivost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

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

### 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).

Drugi NSAID, vključno s salicilati in selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2: Izogibati se je treba sočasni uporabi dveh ali več NSAID, ker lahko zveča tveganje za nastanek razjed v prebavilih in krvavitve zaradi sinergističnega učinka (glejte poglavje 4.4).

#### Antikoagulanti

NSAID lahko okrepijo učinke antikoagulantov, npr. varfarina (glejte poglavje 4.4).

Diuretiki, zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in antagonisti angiotenzina II  
NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali pri starostnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, vodi do nadaljnega poslabšanja delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki pa je običajno reverzibilna. Zato je treba te kombinacije predpisovati previdno, še posebej pri starostnikih. Bolniki morajo biti tudi zadostno hidrirani in po potrebi je treba nadzorovati delovanje ledvic ob uvedbi sočasne terapije in periodično pozneje.

#### Diuretiki, ki varčujejo s kalijem

Sočasna uporaba in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko vodi do hiperkaliemije (priporočljivo je spremljanje koncentracije kalija v serumu).

#### Kortikosteroidi

Zvečano tveganje za neželene učinke, še posebej v prebavilih (gastrointestinalne razjede ali krvavitve) (glejte poglavje 4.4).

#### Antitrombotična zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)

Zvečano tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

#### Digoksin

NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo GFR in zvečajo serumske koncentracije digoksina, vendar določanje serumske koncentracije digoksina ob pravilni uporabi (največ 4 dni) praviloma ni potrebno.

#### Fenitoin

Sočasna uporaba ibuprofena s pripravki fenitoina lahko zveča serumske ravni fenitoina, vendar določanje serumske koncentracije fenitoina ob pravilni uporabi (največ 4 dni) praviloma ni potrebno.

#### Litij

Obstajajo dokazi o potencialnem zvečanju plazemskih ravni litija, vendar določanje serumske koncentracije litija ob pravilni uporabi (največ 4 dni) praviloma ni potrebno.

#### Metotreksat

Uporaba ibuprofen v času 24 ur pred prejemanjem metotreksata ali po njem lahko vodi do zvečanja koncentracij metotreksata in do okrepitve njegovih toksičnih učinkov.

#### Ciklosporin

Pri sočasni uporabi določenih nesteroidnih protivnetnih zdravil je zvečano tveganje za okvaro ledvic zaradi ciklosporina. Tega učinka ni mogoče izključiti tudi pri kombiniranju ciklosporina z ibuprofenom.

#### Mifepriston

NSAID se ne sme uporabiti 8-12 dni po uporabi mifepristona, saj lahko NSAID zmanjšajo učinek mifepristona.

#### Sulfinpirazon

Zdravila, ki vsebujejo sulfinpirazon, lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.

### Probenecid

Zdravila, ki vsebujejo probenecid, lahko zmanjšajo očistek NSAID in zvečajo njihovo serumsko koncentracijo.

### Takrolimus

Pri sočasni uporabi NSAID in takrolimusa se zveča tveganje za nefrotoksičnost.

### Zidovudin

Ob sočasni uporabi NSAID in zidovudina obstaja zvečano tveganje hematološke toksičnosti. 1-2 tedna po začetku sočasne uporabe je priporočeno opraviti krvne teste.

Obstajajo dokazi o zvečanem tveganju za nastanek hemartroze in hematoma pri HIV (+) bolnikih s hemofilijo, ki se sočasno zdravijo z zidovudinom in ibuprofenom.

### Sulfoninsečnine

NSAID lahko bodisi zvečajo bodisi zmanjšajo hipoglikemični učinek sulfoninsečnin. V primeru sočasne uporabe je priporočena previdnost.

### Kinolonski antibiotiki

Podatki iz raziskav na živalih kažejo, da lahko NSAID zvečajo tveganje za konvulzije, povezane z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki jemljejo NSAID in kinolone, lahko torej obstaja zvečano tveganje za pojav konvulzij.

### Alkohol, bisfosfonati, okspentifilin (pentoksifilin) in sulfinpirazon

Sočasna uporaba lahko poslabša neželene učinke na prebavila in zveča tveganje za krvavitve in razjede v prebavilih.

### Baklofen

Zvečana toksičnost baklofena.

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

### Nosečnost

Zavora sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali na razvoj zarodka ali ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na možnost zvečanega tveganja za splav in malformacije srca ter gastrohizo pri uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov na začetku nosečnosti. Raziskovalci menijo, da to tveganje narašča z odmerkom in dolžino zdravljenja.

Raziskave pri živalih so pokazale, da vodi uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov do zvečanih izgub zarodkov pred in po implantaciji ter do zvečane smrtnosti zarodka in ploda. Poleg tega so pri živalih, ki so prejele zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, poročali o zvečani incidenci različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi malformacijami.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti ženske ne smejo jemati ibuprofena, če ni nujno potrebno. Če ženska, ki skuša zanositi, uporablja ibuprofen, oziroma če ga uporablja v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, pa mora biti odmerek zdravila kar najnižji in dolžina zdravljenja najkrajša.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsak izmed zaviralcev sinteze prostaglandinov povzroči pri plodu:

- toksičnost za srce in pljuča (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
- motnje delovanja ledvic, ki lahko napredujejo do ledvične odpovedi z oligohidramnijem;

pri materi in novorojencu, ob koncu nosečnosti:



- možno podaljšanje časa krvavitve, to je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih;
- zavrtje krčenja maternice, s posledičnim zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Posledično je uporaba ibuprofena med tretjim trimesečjem nosečnosti kontraindicirana.

#### Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki lahko v nizkih koncentracijah prehajajo v materino mleko pri človeku. Doslej ni znanih škodljivih učinkov zdravila na dojenčke. Zato se ibuprofen med dojenjem lahko uporablja za kratkotrajno lajšanje bolečin in zvišane telesne temperature v priporočenem odmerku. Varnost pri dolgotrajni uporabi ni bila ugotovljena.

#### Plodnost

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, povzročijo zmanjšanje plodnosti pri ženskah, zaradi vpliva na ovulacijo. Ta učinek po prenehanju uporabe zdravila mine.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Ibuprofen ne vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji oz. je njegov vpliv zanemarljiv. Ker pa se lahko pri visokih odmerkih zdravila pojavijo neželeni učinki kot so utrujenost, somnolenca, vrtoglavica in motnje vida (o njih poročajo kot o občasnih neželenih učinkih), je lahko sposobnost vožnje avtomobila ali upravljanja s stroji v posameznih primerih zmanjšana. Ta učinek je še večji pri sočasnem uživanju alkohola.

### **4.8 Neželeni učinki**

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

Neželeni učinki so večinoma odvisni od velikosti odmerka in se med posamezniki razlikujejo. Predvsem tveganje za pojav krvavitve v prebavilih je odvisno od razpona odmerka in trajanja zdravljenja. Za druge znane dejavnike tveganja glejte poglavje 4.4.

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).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o pojavu edemov, hipertenzije in srčnega popuščanja.

Nekateri od spodaj navedenih neželenih učinkov so manj pogosti, kadar je najvišji dnevni odmerek 1200 mg, v primerjavi z velikimi odmerki pri bolnikih z revmatičnimi boleznimi.

Ocena neželenih učinkov običajno temelji na naslednjih pogostnostih:

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)

# Glejte 'Opis izbranih neželenih učinkov' spodaj.

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Zelo redki:* motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza).#

### Bolezni imunskega sistema

*Občasni:* preobčutljivostne reakcije, kot so urtikarija, pruritus, purpura in eksantem, ter napadi astme (včasih s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4).

*Redki:* sindrom eritematoznega lupusa

*Zelo redki:* Hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi lahko vključujejo: obrazni edem, otekanje jezika, tekanjem grla s konstrikcijo dihalnih poti, dihalno stisko, tahikardijo, padec krvnega tlaka vse do življenjsko ogrožajočega šoka (glejte poglavje 4.4). Poslabšanje z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), ki je povezan z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. #

### Psihiatrične motnje

*Redki:* depresija, zmedenost, halucinacije, psihotične reakcije.

### Bolezni živčevja

*Pogosti:* glavobol (glejte poglavje 4.4), somnolenca, vertigo, utrujenost, razdražljivost, omotičnost, nespečnost, vznemirjenost.

*Zelo redki:* aseptični meningitis. #

### Bolezni oči

*Občasni:* motnje vida. #

*Redki:* toksična ambliopija.

### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Redki:* tinitus.

### Srčne bolezni

*Zelo redki:* palpitacije, srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4), miokardni infarkt, akutni pljučni edem, edem (glejte poglavje 4.4).

### Žilne bolezni

*Zelo redki:* arterijska hipertenzija (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasni:* rinitis, bronhospazem.

### Bolezni prebavil

*Zelo pogosti:* gastrointestinalne motnje kot so zgaga, dispepsija, bolečine v trebuhu ter navzea, bruhanje, napenjanje, driska, zaprtje.

*Pogosti:* gastrointestinalne razjede, včasih s krvavitvami in predrtjem (glejte poglavje 4.4), okultna krvavitev, ki lahko povzroči anemijo, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, kolitis, poslabšanje vnetne črevesne bolezni, zapleti divertiklov debelega črevesa (perforacija, fistula).

*Občasni:* gastritis.

*Zelo redki:* ezofagitis, pankreatitis, črevesne striktore.

### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Zelo redki:* motnje v delovanju jeter, poškodba jeter, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, odpoved jeter, akutni hepatitis, zlatenica.

### Bolezni kože in podkožja

*Občasni:* fotosenzitivnost.

*Zelo redki:* hude oblike kožnih reakcij (multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis, bulozne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo), alopecija,

nekrotizirajoči fasciitis (glejte poglavje 4.4.). V primeru okužbe z virusom noric lahko pride do hudih okužb kože z zapleti na mehkem tkivu .

*Neznana pogostost:* reakcija na zdravilo z eozonofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS).

#### Bolezni sečil

*Občasni:* pojav edemov, zlasti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali ledvično insuficienco, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki je lahko povezan z ledvično odpovedjo. #

*Redki:* ledvična papilarna nekroza. #

#### Nosečnost, puerperij in perinatalna stanja

*Zelo redki:* menstrualne motnje.

#### Preiskave

*Redki:* zvečanje dušika sečnine v krvi, serumskih transaminaz in alkalne fosfataze, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in hematokrita, zaviranje agregacije trombocitov, podaljšan čas krvavitve, zmanjšanje vrednosti serumskega kalcija, zvečanje sečne kisline v serumu.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Prvi simptomi ali znaki so lahko: zvišana telesna temperatura, vneto grlo, površinske lezije v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, krvavitve iz nosu in krvavitve v koži. Do teh krvnih diskrazij lahko pride predvsem po dolgotrajni uporabi visokih odmerkov. Pri bolnikih na dolgoročni terapiji je treba redno opravljati preiskave krvi (glejte poglavje 4.4).

##### Bolezni imunskega sistema

Bolezni imunskega sistema so lahko povezane z mehanizmom delovanja NSAID. Če se med uporabo ibuprofena pojavijo znaki okužbe oziroma se poslabšajo, je treba bolniku naročiti, naj nemudoma obvesti svojega zdravnika . Le-ta bo preveril, ali je prisotna indikacija za zdravljenje okužbe/uporabo antibiotika.

##### Bolezni živčevja

Med zdravljenjem z ibuprofenom so bili opaženi simptomi aseptičnega meningitisa, kot so togost vratu, glavobol, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zamegljenost zavesti. Zdi se, da so k temu bolj nagnjeni bolniki z avtoimunsko kolagensko boleznijo (sistemski eritematozni lupus, mešana bolezen vezivnega tkiva).

##### Očesne bolezni

Poročali so o reverzibilnih očesnih boleznih kot so toksična ambliopija, zamegljen vid in spremembe v zaznavanju barv. V primeru pojava takih reakcij je treba prenehati z uporabo ibuprofena.

##### Bolezni sečil

Pojavijo se lahko različne stopnje okvare delovanja ledvic, predvsem pri dolgotrajni uporabi visokih odmerkov. Nenadno zmanjšanje ledvične okvare je lahko povezano z generalizirano preobčutljivostno reakcijo.

##### 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 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 ibuprofena na kg telesne mase povzroči simptome, pri odraslih je odziv glede na velikost odmerka manj jasen. Razpolovna doba pri prevelikem odmerjanju je 1,5-3 ure.

### Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembne količine NSAID, se bodo pojavili le navzea, bruhanje, epigastrična bolečina in v redkih primerih driska. Pojavijo se lahko še tinitus, glavobol in krvavitve v prebavilih. Pri hujši zastrupitvi pride do motenj v osrednjem živčevju, ki se kažejo kot omotica, zaspanost, občasno ekscitacija in dezorientiranost, izguba zavesti (pri otrocih tudi mioklonični krči) ali koma. Občasno se pri bolnikih pojavijo konvulzije. Pri resni zastrupitvi lahko pride do metabolične acidoze. Lahko se podaljša protrombinski čas/INR, najverjetneje zaradi vpliva na dejavnike strjevanja krvi v obtoku. Pojavi se lahko ledvična odpoved in okvara jeter. Pri astmatikih je možno poslabšanje astme. Nastopijo lahko tudi hipotenzija, depresija dihanja in cianoza.

### Zdravljenje

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno, z vzdrževanjem prehodnosti dihalnih poti in spremljanjem delovanja srca in vitalnih znakov, dokler se stanje ne stabilizira. Praznjenje želodca ali peroralno dajanje aktivnega oglja je indicirano, če se izvede v eni uri od zaužitja več kot 400 mg na kilogram telesne mase. Če se je ibuprofen že absorbiral, je treba uporabiti alkalne snovi za spodbujanje izločanja ibuprofena z urinom. Pogoste in dolgotrajne konvulzije je treba zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Bolniki z astmo naj prejmejo bronhodilatatorje. Specifičnega antidota ni na voljo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline.

Oznaka ATC: M01A E01

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki se je v običajnih eksperimentalnih živalskih modelih vnetja izkazal za učinkovitega in deluje na osnovi zaviranja sinteze prostaglandinov. Pri človeku ibuprofen zmanjša bolečino, otekanje in zvišano telesno temperaturo pri vnetju. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, ki jo sprožita ADP in kolagen.

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

Mehke kapsule ibuprofena vsebujejo ibuprofen, raztopljen v hidrofilnem topilu znotraj želatinske ovojnice. Po zaužitju želodčni sokovi razgradijo želatinsko ovojnico in raztopljeni ibuprofen takoj sprostitjo za absorpcijo.

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se ibuprofen delno absorbira že v želodcu, popolnoma pa v tankem črevesu. Povprečna plazemska koncentracija je dosežena približno 30 do 60 minut po uporabi. Po peroralni uporabi zdravila v farmacevtski obliki ibuprofena z običajnim sproščanjem pa je najvišja plazemska koncentracija kisline dosežena po 1 do 2 urah po peroralni uporabi zdravila.

### Biotransformacija in izločanje

Po presnovi v jetrih (s hidroksilacijo in karboksilacijo) se farmakološko neaktivni presnovki v celoti izločijo, predvsem skozi ledvice (90 %) in delno z žolčem. Razpolovna doba izločanja zdravila pri zdravih posameznikih in pri osebah z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi je od 1,8 do 3,5 ur, njegova stopnja vezave na plazemske beljakovine pa je približno 99 %.

### Starejši bolniki

Pri starostnikih niso opazili posebnih razlik v farmakokinetičnem profilu zdravila.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V poskusih na živalih so opazili subkronično in kronično toksičnost ibuprofena, predvsem v obliki sprememb in razjed v prebavilih. Študije *in vitro* ter *in vivo* niso pokazale nobenih klinično pomembnih dokazov za mutagenost ibuprofena. Tudi v študijah na podganah in miših niso našli nobenih dokazov za njegove kancerogene učinke. Ibuprofen je povzročil zaviranje ovulacije pri kunčjih samicah in do motenj implantacije pri različnih živalskih vrstah (kuncih, podganah, miših). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi posteljico, in pri odmerkih, ki so bili toksični za samice, so opazili zvečano incidenco malformacij (npr. defekte ventrikularnega septuma).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Diverin ZIPP 200 mg mehke kapsule

#### Vsebina kapsule:

makrogol 400 (E1521)  
raztopina sorbitola (E420)  
sorbitan oleat (E494)  
kalijev hidroksid (E525)

#### Ovojnica kapsule:

želatina (E441)  
makrogol 400 (E1521)  
raztopina sorbitola (E420)  
srednjeverižni trigliceridi

#### Tisk na kapsuli:

glazura šelaka  
železov oksid, črni (E172)  
amoniak, koncentrirana raztopina  
propilenglikol

Diverin ZIPP 400 mg mehke kapsule

#### Vsebina kapsule:

makrogol 400 (E1521)  
sorbitan oleat (E494)  
povidon K-30

kalijev hidroksid (E525)

Ovojnica kapsule:

želatina (E441)  
makrogol 400 (E1521)  
raztopina sorbitola (E420)  
srednjeverižni trigliceridi

Tisk na kapsuli:

propilenglikol  
amoniak, koncentrirana raztopina  
glazura šelaka  
železov oksid, črni (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/aluminija, pakiran v kartonske škatle.  
Zdravilo Diverin ZIPP mehke kapsule je pakirano v pretisne omote z 10, 12, 20, 24, 30, 48 in 50 kapsulami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02024/001-014

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

Datum prve odobritve: 07.08.2015

## 10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

06.06.2018