

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuprofen Alkaloid-INT 40 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg ibuprofena.

Pomožna snov z znanim učinkom: 2 mg/ml natrijevega benzoata (E211).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Suspenzija skoraj bele do krem barve, z vonjem po grozdju.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je namenjeno za uporabo pri otrocih s telesno maso od 7 kg (6 mesecev) do 40 kg (12 let).

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blage do zmerne bolečine.

Za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje zvišane telesne temperature.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Pri bolečini in zvišani telesni temperaturi: dnevni odmerek je 20–30 mg ibuprofena/kg telesne mase, v deljenih odmerkih.

Telesna masa otroka (starost)	Enkratni odmerek	Pogostnost v 24 urah
7–9 kg (6–11 mesecev)	50 mg/1,25 ml	3 do 4-krat
10–15 kg (1–3 leta)	100 mg/2,5 ml	3-krat
16–19 kg (4–5 let)	150 mg/3,75 ml	3-krat
20–29 kg (6–9 let)	200 mg/5 ml	3-krat
30–40 kg (10–12 let)	300 mg/7,5 ml	3-krat

Enkratne odmerke je treba dajati na približno 6–8 ur.

Uporaba pri otrocih, mlajših od 6 mesecev ali s telesno maso manj kot 7 kg, ni priporočljiva.

Pri bolnikih z občutljivim želodcem je priporočljivo, da zdravilo Ibuprofen Alkaloid-INT vzamejo med obrokom.

Samo za kratkotrajno uporabo.

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

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka za najkrajše obdobje, ki je potrebno za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic (glejte poglavje 5.2)

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic odmerka ni potrebno prilagajati; vseeno je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter (glejte poglavje 5.2)

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter odmerka ni potrebno prilagajati; vseeno je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4). Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

za peroralno uporabo

Pred uporabo je treba steklenico dobro pretresti.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z anamnezo preobčutljivostnih reakcij (npr. bronhospazem, astma, rinitis, angioedem ali urtikarija), povezanih z jemanjem acetilsalicilne kisline (ASA – *acetylsalicylic acid*), ibuprofena ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID – *non-steroidal anti-inflammatory drugs*).
- Bolniki z anamnezo krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezane s predhodnim zdravljenjem z zdravili iz skupine NSAID.
- Bolniki z aktivno peptično razjedo/krvavitvijo ali anamnezo ponavljajoče se peptične razjede/krvavitve (vsaj dve ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve).
- Bolniki s cerebrovaskularno ali drugo aktivno krvavitvijo.
- Bolniki s hudo odpovedjo jeter ali hudo odpovedjo ledvic.
- Bolniki s hudim srčnim popuščanjem (stopnje IV po NYHA).
- Bolniki z nepojasnjenimi motnjami tvorbe krvi.
- Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo dehidracijo (povzročeno z bruhanjem, diarejo ali nezadostnim vnosom tekočine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka za najkrajše obdobje, ki je potrebno za obvladovanje simptomov.

Starejši

Pri starejših so neželeni učinki zdravil iz skupine NSAID pogostejši, še zlasti krvavitve in perforacije v prebavilih, ki so lahko tudi smrtni. Pri starejših obstaja večje tveganje za posledice neželenih učinkov.

Previdnost je potrebna pri bolnikih:

- s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE – *systemic lupus erythematosus*) in bolnikih z mešano boleznijo vezivnega tkiva, saj pri teh obstaja povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8);
- s prirojeno motnjo presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- z motnjami v prebavilih in kronično vnetno črevesno boleznijo (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) (glejte poglavje 4.8);
- s hipertenzijo in/ali srčnim popuščanjem v anamnezi, saj so v povezavi z zdravljenjem z zdravili iz skupine NSAID poročali o zastajanju tekočine in edemih (glejte poglavji 4.3 in 4.8);
- z okvaro ledvic, saj se lahko njihovo delovanje še poslabša (glejte poglavji 4.3 in 4.8);
- z okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8);
- neposredno po obsežnem kirurškem posegu;
- s senenim nahodom, nosnimi polipi ali kronično obstruktivno boleznijo dihal, saj pri njih obstaja povečano tveganje za alergijske reakcije. Slednje se lahko pojavijo v obliki astmatičnih napadov (t. i. analgetična astma), Quinckejevega edema ali urtikarije;
- z anamnezo alergijskih reakcij na druge snovi, saj pri njih obstaja povečano tveganje za preobčutljivostne reakcije tudi pri uporabi tega zdravila.

Dihala

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

Druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)

Sočasni uporabi zdravil iz skupine NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Varnost za prebavila

Pri uporabi vseh zdravil iz skupine NSAID so poročali o krvavitvah, razjedah ali perforacijah v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne. Pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem, in sicer z ali brez opozorilnih simptomov ali resnih neželenih dogodkov v prebavilih kdaj v preteklosti.

Tveganje za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih je večje pri uporabi večjih odmerkov zdravil iz skupine NSAID in pri bolnikih z anamnezo razjed, še posebej v primeru zapletov v obliki krvavitve ali perforacije (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših bolnikih. Ti bolniki naj začnejo zdravljenje z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo.

Pri teh bolnikih in bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline (ASA) ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za prebavila (glejte spodaj in poglavje 4.5), je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi zdravili (npr. mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke).

Bolnikom, zlasti starejšim, pri katerih so se v preteklosti že pojavili toksični učinki na prebavila, je treba naročiti, da morajo zdravnika obvestiti o pojavu kakršnih koli nenavadnih simptomov v trebuhu (zlasti krvavitvah v prebavilih), še posebej v začetnem obdobju zdravljenja.

Bolnikom, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, na primer s peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulantmi, kot je varfarin, selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antitrombotiki, kot je acetilsalicilna kislina (ASA), je treba svetovati previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki jemlje ibuprofen, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z boleznijo prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) v anamnezi je treba zdravila iz skupine NSAID uporabljati previdno, saj se takšna stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

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, multififormnim 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).

V izjemnih primerih se lahko pri noricah pojavijo zapleti v obliki resnih okužb kože in mehkih tkiv (glejte poglavje 4.8). Za zdaj vpliva zdravil iz skupine NSAID na poslabšanje teh okužb še ni mogoče izključiti. Uporaba ibuprofena pri bolnikih z noricami zato ni priporočljiva.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. 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 le po skrbnem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).

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

Pri bolnikih, ki so se zdravili z 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.

Druga opozorila

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok) so opažali zelo redko. Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju/dajanju ibuprofena je treba zdravljenje prekiniti. Usposobljeno zdravstveno osebje mora skladno s simptomi izvesti vse zahtevane medicinske ukrepe.

Ibuprofen lahko začasno zavre agregacijo trombocitov. Zato je treba bolnike z motnjami koagulacije skrbno spremljati.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja z ibuprofenom je treba redno spremljati delovanje jeter in ledvic ter krvno sliko.

Čezmerna uporaba katerega koli zdravila za lajšanje glavobolov lahko slednje še poslabša. Če se takšno stanje pojavi ali obstaja sum nanj, se je treba posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. 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 (MOH – *medication overuse headache*).

Pri sočasnem uživanju alkohola se lahko pri uporabi zdravil iz skupine NSAID okrepijo z učinkovino povezani neželeni učinki, zlasti tisti, ki se nanašajo na prebavila ali osrednji živčni sistem.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Ibuprofen Alkaloid-INT 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 Alkaloid-INT 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.

Ledvice

Na splošno lahko zaradi uporabe analgetikov iz navade, še zlasti pri sočasni uporabi več različnih analgetikov, pride do trajne poškodbe ledvic s tveganjem za odpoved ledvic (analgetična nefropatija).

Pri dehidriranih otrocih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

To zdravilo vsebuje 2 mg natrijevega benzoata v 1 ml peroralne suspenzije.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasni uporabi ibuprofena z naslednjimi zdravili se je treba izogibati:

Druga nesteroidna protivnetna zdravila (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).

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 z acetilsalicilno kislino kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da lahko redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).

Ibuprofen je treba uporabljati previdno v kombinaciji z naslednjimi zdravili:

Antihipertenzivi (zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in blokatorji receptorjev za angiotenzin II) in diuretiki:

Zdravila iz skupine NSAID lahko zmanjšajo učinek teh zdravil. Pri nekaterih bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali pri starejših bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, blokatorjev receptorjev za angiotenzin II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, delovanje ledvic še dodatno poslabša, vključno s pojavom akutne odpovedi ledvic, ki pa je običajno reverzibilna. Zato je pri zdravljenju v kombinaciji s temi zdravili potrebna previdnost, še zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani, po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato redno tudi med zdravljenjem pa je priporočljivo spremljanje delovanja ledvic. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost zdravil iz skupine NSAID.

Srčni glikozid (npr. digoksin):

Zdravila iz skupine NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo GFR in zvečajo plazemske ravni glikozida. Sočasna uporaba ibuprofena z digoksinom lahko zveča raven digoksina v serumu. Ob pravilni uporabi (največ 3 dni) preverjanje ravni digoksina v serumu praviloma ni potrebno.

Litij:

Obstajajo dokazi o možnem zvečanju ravni litija v plazmi. Ob pravilni uporabi (največ 3 dni) preverjanje ravni litija v serumu praviloma ni potrebno.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem:

Sočasna uporaba ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko vodi do hiperkaliemije (priporočeno je preverjanje ravni kalija v serumu).

Fenitoin:

Sočasna uporaba ibuprofena s fenitoinom lahko zveča raven fenitoina v serumu. Ob pravilni uporabi (največ 3 dni) preverjanje ravni fenitoina v serumu praviloma ni potrebno.

Metotreksat:

Obstajajo dokazi o možnem zvečanju ravni metotreksata v plazmi. Uporaba ibuprofena v 24 urah pred in po uporabi metotreksata lahko vodi v zvečano koncentracijo metotreksata in do okrepitve njegovih toksičnih učinkov.

Takrolimus:

Sočasna uporaba takrolimusa in zdravil iz skupine NSAID lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost.

Ciklosporin:

Povečano je tveganje za nefrotoksičnost.

Kortikosteroidi:

Povečano je tveganje za pojav razjed ali krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulant:

Zdravila iz skupine NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).

Antitrombotiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors):

Povečano je tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Sulfonilsečnine:

Klinične raziskave so pokazale medsebojno delovanje med zdravili iz skupine NSAID in peroralnimi antidiabetiki (sulfonilsečninami). Čeprav o medsebojnem delovanju med ibuprofenom in sulfonilsečninami do danes niso poročali, se kot previdnostni ukrep pri sočasnem zdravljenju priporoča spremljanje vrednosti glukoze v krvi.

Zidovudin:

Obstajajo dokazi o povečanem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki sočasno prejemajo zidovudin in ibuprofen.

Probenecid in sulfinpirazon:

Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon, lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.

Baklofen:

Po jemanju ibuprofena se lahko pojavijo toksični učinki baklofena.

Ritonavir:

Ritonavir lahko zveča plazemske koncentracije zdravil iz skupine NSAID.

Aminoglikozidi:

Zdravila iz skupine NSAID lahko upočasnijo izločanje aminoglikozidov.

Kinolonski antibiotiki:

Podatki iz raziskav na živalih kažejo, da lahko zdravila iz skupine NSAID povečajo tveganje za pojav konvulzij, povezanih z uporabo kinolonskih antibiotikov. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila iz skupine NSAID in kinolone, se lahko poveča tveganje za pojav konvulzij.

Zaviralci CYP2C9:

Sočasna uporaba ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat encima CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili, da se je izpostavljenost S(+)-ibuprofenu zvečala za približno 80–100 %. Pri sočasni uporabi ibuprofena in močnih zaviralcev CYP2C9 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, še zlasti kadar so z vorikonazolom ali flukonazolom uporabljeni veliki odmerki ibuprofena.

Kaptopril:

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

Holestiramin:

Pri sočasni uporabi ibuprofena in holestiramina se absorpcija ibuprofena zakasni in zmanjša (25 %). Ti zdravili je treba uporabiti z zamikom nekaj ur.

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 možnost povečanega tveganja za spontani splav in pojav malformacij srca ter gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Tveganje se verjetno stopnjuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %.

Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih poveča predimplantacijsko 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 s kardiovaskularnimi.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Ibuprofen Alkaloid-INT 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 trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se ibuprofena v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen 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 Alkaloid-INT od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Ibuprofen Alkaloid-INT ukiniti.

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

- toksične učinke na srce in pljuča (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
 - okvaro delovanja ledvic, ki lahko napreduje do odpovedi ledvic z oligohidramnijem (glejte zgoraj);
- pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti:*

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

Posledično je uporaba ibuprofena v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana.

Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Do danes ni znanih škodljivih učinkov na dojenčke, zato med kratkotrajno uporabo ibuprofena v priporočenih odmerkih za zdravljenje bolečine in zvišane telesne temperature dojenja običajno ni treba prekiniti.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo pri kratkotrajni uporabi nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

V nadaljevanju so navedeni vsi znani neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z ibuprofenom, tudi pri dolgotrajnem zdravljenju z velikimi odmerki pri bolnikih z revmatskimi obolenji. Navedene pogostnosti, ki presegajo zelo redka poročila, se nanašajo na kratkotrajno uporabo ibuprofena v dnevni odmerki do največ 1200 mg ibuprofena v farmacevtskih oblikah za peroralno uporabo in do največ 1800 mg ibuprofena v obliki svečk.

Pri spodaj navedenih neželenih učinkih je treba upoštevati, da so odvisni predvsem od odmerka in se razlikujejo med posamezniki.

Najpogosteje so poročali o neželenih učinkih, ki so bili povezani s prebavili. Neželeni učinki so odvisni predvsem od odmerka, zlasti tveganje za pojav krvavitev v prebavilih, ki je odvisno od razpona odmerka in trajanja zdravljenja. Pojavijo se lahko peptične razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Po uporabi ibuprofena so poročali o navzei, bruhanju, diareji, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemizi, ulceroznem stomatitisu ter poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje so poročali o pojavi gastritisa.

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

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg na dan), povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o poslabšanju z okužbo povezanih vnetij (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), kar je sovpadalo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Če se med uporabo zdravila Ibuprofen Alkaloid-INT pojavijo ali poslabšajo znaki okužbe, je priporočljivo, da bolnik nemudoma poišče zdravniško pomoč. Ugotoviti je namreč treba, ali obstaja indikacija za protimikrobno oziroma antibiotično zdravljenje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati krvno sliko.

Bolniku je treba naročiti, naj nemudoma obvesti zdravnika in preneha jemati zdravilo Ibuprofen Alkaloid-INT, če se pojavi eden od simptomov preobčutljivostnih reakcij, do katerih lahko pride že ob prvi uporabi, saj je potrebna takojšnja zdravniška pomoč.

Bolniku je treba naročiti, naj nemudoma preneha jemati zdravilo in poišče zdravniško pomoč, če se pojavijo močne bolečine v zgornjem delu trebuha, melena ali hematemeza.

Neželeni učinki, ki so povezani z ibuprofenom, so navedeni v nadaljevanju glede na organski sistem in pogostnost. 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: $< 1/10\,000$,

neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti.

Neželeni učinki v skupini z enako pogostnostjo so navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni dogodek
Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki	Poslabšanje z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa); v izjemnih primerih lahko med okužbo z noricami pride do zapletov v obliki hudih okužb kože in mehkih tkiv.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	Hematopoetske motnje (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaki so: zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, površinske razjede v ustih, gripi podobni simptomi, huda utrujenost, krvavitve iz nosu in na koži ter modrice. V teh primerih je treba bolniku svetovati, naj to zdravilo takoj preneha jemati, se izogiba samozdravljenju z analgetiki ali antipiretiki in naj se posvetuje z zdravnikom.
Bolezni imunskega sistema		Preobčutljivostne reakcije ¹ :
	Občasni	Urtikarija in pruritus.
	Zelo redki	Hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi lahko vključujejo: edem obraza, otekanje jezika in grla, dispnejo, tahikardijo, hipotenzijo (anafilaksija, angioedem ali hud šok), poslabšanje astme.
	Neznana pogostnost	Reaktivnost dihalnih poti, ki obsega astmo, bronhospazem ali dispnejo.
Psihiatrične motnje	Zelo redki	Psihotične reakcije, depresija.
Bolezni živčevja	Občasni	Motnje osrednjega živčnega sistema, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost ali utrujenost.
	Zelo redki	Aseptični meningitis ² .
Očesne bolezni	Občasni	Motnje vida.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	Tinitus.
Srčne bolezni	Zelo redki	Srčno popuščanje, palpitacije in edemi, miokardni infarkt.
	Neznana pogostnost	Kounisov sindrom.
Žilne bolezni	Zelo redki	Hipertenzija, vaskulitis.
Bolezni prebavil	Pogosti	Motnje v prebavilih, kot so bolečina v trebuhu,

		navzea in dispepsija, diareja, flatulenca, zaprtje, zgaga, bruhanje in blažje krvavitve v prebavilih, ki lahko v izjemnih primerih povzročijo anemijo.
	Občasni	Razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4), gastritis.
	Zelo redki	Ezofagitis in nastanek diafragmi podobnih struktur v črevesju, pankreatitis.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki	Moteno delovanje jeter, poškodba jeter, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, odpoved jeter, akutni hepatitis.
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Različni kožni izpuščaji.
	Zelo redki	Hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom [SJS] in toksično epidermalno nekrolizo), alopecija.
	Neznana pogostnost	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS – <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivnostne reakcije.
Bolezni sečil	Redki	Redko se lahko pojavijo tudi poškodbe ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) in zvečana koncentracija sečnine v krvi, zvečana koncentracija sečne kisline v krvi.
	Zelo redki	Nastanek edemov, zlasti pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali ledvično insuficienco, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna ledvična insuficienca.
Preiskave	Redki	Zmanjšane ravni hemoglobina.

Opis izbranih neželenih učinkov

¹ Po zdravljenju z ibuprofenom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Te lahko vključujejo nespecifično alergijsko reakcijo in anafilaksijo, reaktivnost dihalnih poti, kot je astma, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispneja, ali različne bolezni kože, vključno z različnimi tipi izpuščajev, pruritusom, urtikarijo, purpuro, angioedemom in redkeje ekfoliativno in bulozno dermatozo (vključno s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom).

² Patogeni mehanizem z zdravilom povzročenega aseptičnega meningitisa ni popolnoma razumljen. Vendar pa razpoložljivi podatki o aseptičnem meningitisu, povezanim z zdravili iz skupine NSAID, kažejo na imunsko reakcijo (zaradi časovne povezanosti z vnosom zdravila in izginotjem simptomov po prenehanju uporabe zdravila). Pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (npr. sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano boleznijo vezivnega tkiva) so opazili posamezne primere simptomov aseptičnega meningitisa (kot so okorelost vratu, glavobol, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali motnje zavesti).

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

Odmerki ibuprofena, ki presegajo 400 mg/kg, lahko povzročijo simptome toksičnosti, ki pa jih ni mogoče izključiti niti pri odmerku nad 100 mg/kg.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo navzeo, bruhanje, bolečino v trebuhu ali redkeje diarejo. Lahko se pojavijo tudi nistagmus, zamegljen vid, tinitus, glavobol in krvavitve v prebavilih. Pri hujši zastrupitvi so opazili toksičnost za osrednji živčni sistem, ki se kaže kot vrtoglavica, omotica, dremavost, občasno vznemirjenost in dezorientacija, izguba zavesti ali koma. Občasno se pri bolnikih pojavijo tudi konvulzije. Pri hudi zastrupitvi lahko pride do metabolne acidoze. Pojavita se lahko hipotermija in hiperkaliemija, podaljša pa se lahko tudi protombinski čas/INR, najverjetneje zaradi vpliva na delovanje cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi. Pride lahko do akutne odpovedi ledvic, poškodbe jeter, hipotenzije, depresije dihanja in cianoze. Dolgotrajna uporaba odmerkov, ki so večji od priporočenih, ali preveliko odmerjanje lahko povzroči ledvično tubulno acidozo in hipokaliemijo. Možno je tudi poslabšanje astme pri astmatikih.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni.

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno, vključuje naj vzdrževanje prehodnosti dihalnih poti in spremljanje srčne funkcije ter vitalnih znakov, vse dokler stanje ni stabilno. Razmisliti je treba o peroralni uporabi aktivnega oglja ali praznjenju želodca, če je bolnik sprejet v roku 1 ure po zaužitju potencialno toksične količine. Če je ibuprofen že absorbiran, lahko bolniku damo alkalne snovi, ki pospešujejo izločanje kislega ibuprofena z urinom. Pogoste ali dolgotrajne konvulzije je treba zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Za astmo je treba dati bronhodilatatorje. Za zdravniško pomoč se je treba obrniti na lokalni center za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki se je v običajnih eksperimentalnih modelih vnetja pri živalih izkazalo za učinkovito z zaviranjem sinteze prostaglandinov. Pri človeku ibuprofen zmanjša bolečino, otekanje in zvišano telesno temperaturo pri vnetju. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov.

Klinična učinkovitost ibuprofena je bila dokazana pri simptomatskem zdravljenju blage do zmerno hude bolečine, kot je zobobol, glavobol, in pri simptomatskem zdravljenju zvišane telesne temperature.

Analgetični odmerek za otroke je 7–10 mg/kg na odmerek, z največ 30 mg/kg/dan. Zdravilo Ibuprofen Alkaloid-INT vsebuje ibuprofen, za katerega se je v odprti študiji izkazalo, da ima začetek antipiretičnega delovanja po 15 minutah in da znižuje povišano telesno temperaturo pri otrocih do 8 ur.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino 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 lahko redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena 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

Posebnih študij farmakokinetike pri otrocih niso izvedli. Podatki iz literature potrjujejo, da absorpcija, presnova in izločanje ibuprofena pri otrocih potekajo enako kot pri odraslih.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se ibuprofen delno absorbira v želodcu, popolnoma pa nato v tankem črevesu.

Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 99-odstotna.

Biotransformacija in izločanje

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

Okvara ledvic

Ker se ibuprofen in njegovi presnovki izločajo predvsem skozi ledvice, imajo lahko bolniki z različnimi stopnjami okvare ledvic spremenjeno farmakokinetiko učinkovine. Pri bolnikih z okvaro ledvic so v primerjavi z zdravimi posamezniki poročali o zmanjšani vezavi na beljakovine, zvečanju plazemske ravni celokupnega ibuprofena in nevezanega (S)-ibuprofena, večji vrednosti AUC (S)-ibuprofena in večjem razmerju AUC enantiomerov (S/R). Pri bolnikih v končni fazi ledvične bolezni, ki prejemajo dializo, 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. Presnovke je mogoče odstraniti s hemodializo (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Alkoholna bolezen jeter z blago do zmerno okvaro jeter ni povzročila bistvenih sprememb na farmakokinetične parametre. Bolezen jeter lahko spremeni dispozijsko kinetiko ibuprofena. Pri bolnikih s cirozo in zmerno okvaro jeter (Child Pugh: 6–10) so opazili povprečno 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa in bistveno manjše razmerje AUC enantiomerov (S/R) kot pri zdravih kontrolnih osebah, kar kaže na poslabšanje presnovne inverzije (R)-ibuprofena v aktivni (S)-enantiomer (glejte tudi poglavje 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V poskusih na živalih se subkronična in kronična toksičnost ibuprofena kaže predvsem v obliki lezij in razjed v prebavilih.

Študije *in vitro* ter *in vivo* niso pokazale klinično pomembnih dokazov za mutagenost ibuprofena. V študijah na podganah in miših niso našli dokazov za kancerogene učinke ibuprofena.

Ibuprofen je povzročil zaviranje ovulacije pri kunčjih samicah in motnje implantacije pri različnih živalskih vrstah (kuncih, podganah in miših). Eksperimentalne študije na podganah in kuncih so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Pri uporabi odmerkov, ki so bili toksični za samice, so pri potomcih podgan poročali o večji pojavnosti malformacij (ventrikularni septalni defekti).

Ocena tveganja za okolje (ERA – *Environmental Risk Assessment*)
Ibuprofen predstavlja tveganje za vodno okolje (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
ksantanski gumi
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat
polisorbat 80
dinatrijev edetat
sukraloza
citronska kislina monohidrat
natrijev citrat dihidrat
natrijev benzoat (E211)
aroma grozdja
(vsebuje propilenglikol E1520,
arome)
aroma za prikrivanje okusa
(vsebuje propilenglikol E1520,
arome)
30-odstotna emulzija simetikona
natrijev klorid
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 6 mesecev.

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-mililitrsko steklenico iz rjavega stekla (tipa III) z za otroke varno zaporko (iz polipropilena).

Kartonska škatla vsebuje eno steklenico in eno odmerno peroralno brizgo. 5-mililitrska peroralna brizga ima označbe za odmerjanje pri 1,25 ml, 2,5 ml, 3,75 ml in 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/20/02713/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. 5. 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 8. 7. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 10. 2024