POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IBUBEL LIN 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ibuprofena, kar ustreza 684 mg ibuprofenijevega lizinata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bele, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete, dimenzije 19,0 x 9,0 mm

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo IBUBEL LIN se uporablja za zdravljenje naslednjih stanj:
- blaga do zmerna bolečinska stanja (npr. bolečina v hrbtu, zobobol, bolečina v mišicah, bolečina v sklepih, menstrualna bolečina, nevropatska bolečina)
- akutna faza migrene z ali brez avre in za zdravljenje tenzijskega glavobola
- bolečina zaradi običajnega prehlada in gripe.

Zdravilo IBUBEL LIN je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let (težki ≥ 40 kg).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let (težki ≥ 40 kg)
Začetni odmerek: 1 filmsko obložena tableta. Če je potrebno, se nato lahko vzame 1 filmsko obloženo tableto vsake 4 ure.

Največji dnevni odmerek je 3 filmsko obložene tablete (1200 mg).

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

Posebne populacije

Starejši
Pri starejših prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi možnega profila neželenih učinkov je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic
Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro. Zdravilo IBUBEL LIN je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter
Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro. Zdravilo IBUBEL LIN je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija
Zdravilo IBUBEL LIN se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let in lažjih od 40 kg (glejte poglavje 4.3). Ta farmacevtska oblika ni primerna za to starostno skupino, zaradi visoke vsebnosti učinkovine.

Način uporabe
Samo za peroralno in kratkotrajno uporabo.
Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z zadostno količino vode.
Priporočljivo je, da bolniki z občutljivim želodcem jemljejo to zdravilo skupaj s hrano.

Trajanje zdravljenja
Če je pri mladostnikih treba jemati to zdravilo več kot 3 dni oziroma se simptomi poslabšajo se je treba posvetovati z zdravnikom.

Odrasli se morajo posvetovati z zdravnikom, če simptomi še vedno trajajo oziroma se poslabšajo ali če je treba zdravilo jemati več kot 3 dni (v primeru migrene) in 4 dni (v primeru bolečine).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolniki, ki so v preteklosti kazali preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, astmo, rinitis, angioedem ali urtikarijo) na acetilsalicilno kislino, ibuprofen ali na druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR);
- huda jetrna odpoved, ledvična odpoved ali srčna odpoved (razred IV po NYHA - *New York Heart Association)*;
- anamneza gastrointestinalnih krvavitev ali perforacije, povezane s predhodnim zdravljenjem z NSAR; aktivna ponavljajoča se peptična razjeda/krvavitev zdaj ali kdaj prej (dva ali več ločenih pojavov dokazane razjede ali krvavitve);
- cerebrovaskularne ali druge aktivne krvavitve;
- motnje hematopoeze;
- huda dehidracija, ki jo je povzročilo bruhanje, diareja ali nezadosten vnos tekočin;
- zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- otroci, mlajši od 12 let in lažji od 40 kg.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Starejši
Starejši bolniki imajo med zdravljenjem z NSAR pogosteje neželene učinke, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2). Starejši so izpostavljeni povečanemu tveganju za neželene učinke.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo:

- sistemski erimatozni lupus in mešano bolezen vezivnega tkiva zaradi povečanega tveganja za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8)
- prirojeno motnjo presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- gastrointestinalne motnje in kronične vnetne črevesne bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnovo bolezen) (glejte poglavje 4.8)
- anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, ker so v povezavi s terapijo z NSAR poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih
- okvaro ledvic, saj se ledvična funkcija lahko dodatno poslabša (glejte poglavji 4.3 in 4.8)
- moteno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8)
- neposredno po večji operaciji
- ki imajo seneni nahod, nosne polipe ali kronično obstruktivno pljučno bolezen, ker je tveganje za alergijske reakcije večje; le-te se lahko kažejo kot napadi astme (t.i. analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija
- ki so imeli preobčutljivostne ali alergijske reakcije na druge snovi, saj so lahko ti bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za preobčutljivostne reakcije na to zdravilo.

Drugi NSAR: Sočasni uporabi ibuprofena z drugimi NSAR, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki: Previdnost (pogovor z zdravnikom ali s farmacevtom) je potrebna pred začetkom zdravljenja bolnikov z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, ker so v povezavi s terapijo z NSAR poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih.
Klinična preskušanja kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti v velikih odmerkih (2400 mg na dan), povezana z nekoliko večjim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije v celoti 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 cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).
Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

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

Gastrointestinalne motnje: Med zdravljenjem z vsemi NSAR so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko bile smrtne in so se lahko pojavile kadar koli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali brez anamneze hudih gastrointestinalnih dogodkov.

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

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

Bolnikom z anamnezo gastrointestinalnih reakcij, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti na krvavitev iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja.
Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci prevzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

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

NSAR je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil, npr. ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni, ker se te bolezni 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, 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 so lahko norice izvor hudih zapletov okužb kože in vezivnega tkiva. Doslej ni bilo izključeno, da lahko NSAR prispevajo k poslabšanju teh okužb, zato se je pri noricah priporočljivo izogniti uporabi ibuprofena.

Dihalne motnje: Pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo ali alergijsko bolezen, lahko ibuprofen pospeši sproženje bronhospazma.

Dodatne informacije: Hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok) so zelo redke. Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po uporabi ibuprofena je treba zdravljenje prekiniti in potrebno je sprejeti ustrezne medicinske ukrepe.

Ibuprofen, lahko začasno zavre agregacijo trombocitov. Zato je priporočljivo skrbno spremljati bolnike z motnjami strjevanja krvi.

Po daljši uporabi ibuprofena je potrebno opravljati redno kontrolo jetrne in ledvične funkcije ter kontrolo krvne slike.

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika lahko glavobol poslabša. V takem primeru ali pri sumu nanj se je treba posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. Pri bolnikih s pogostimi ali dnevnimi glavoboli, ki se zdravijo z analgetiki je potrebno razmisliti, da lahko glavobole povzroča preveliko odmerjanje analgetikov.

Sočasno uživanje alkohola in NSAR lahko poveča z učinkovino povezane neželene učinke, zlasti tiste, ki zadevajo gastrointestinalni trakt ali centralni živčni sistem (glejte poglavje 4.5).

Ledvične motnje: Na splošno lahko nenehno uživanje zdravil proti bolečinam, zlasti kombinacije analgetikov, povzroči trajne poškodbe ledvic s tveganjem za njihovo odpoved (analgetična nefropatija).

Prikritje simptomov osnovnih okužb: Zdravilo IBUBEL LIN 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 IBUBEL LIN 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.

Otroci in mladostniki: Pri dehidriranih otrocih in mladostnikih obstaja tveganje za ledvično okvaro.
Jetrne motnje: moteno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Zmanjšana plodnost žensk: glejte poglavje 4.6.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ibuprofenu se je treba izogibati pri sočasnem zdravljenju z naslednjimi zdravili:

Acetilsalicilna kislina: razen pri uporabi nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline, ki jih predpiše zdravnik, saj acetilsalicilna kislina lahko poveča tveganje za pojav neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4). Sočasno jemanje ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljivo zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov.
Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline zavre učinek nizkega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav so nezanesljivosti glede ekstrapolacije pridobljenih podatkov na klinične primere, pa možnost, da redno, dolgotrajno jemanje ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke acetilsalicilne kisline v nizkih odmerkih ni izključena. Pri občasni uporabi ibuprofena pa ocenjujejo, da klinično pomembni učinki niso verjetni (glejte poglavje 5.1).

Druga NSAR, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2: izogibati se je treba sočasnemu jemanju dveh ali več NSAR, saj le-ta lahko povečajo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Ibuprofen je treba jemati previdno pri sočasnem zdravljenju z naslednjimi zdravili:

Kortikosteroidi: saj le-ti lahko povečajo tveganje za pojav gastrointestinalnih razjed ali krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Antikoagulanti: NSAR lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).
V posamečnih primerih so poročali o medsebojnem delovanju ibuprofena in antikoagulantov. Priporočeno je nadzorovanje strjevanja krvi.

Mifepriston: NSAR se ne smejo jemati 8 do 12 dni po jemanju mifepristona, saj NSAR lahko zmanjšajo učinek mifepristona.

Fenitoin: možno zvišanje plazemske koncentracije fenitoina. Serumske koncentracije fenitoina običajno ni treba spremljati pri priporočenem zdravljenju (ki ne presega 4 dni).

Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRIs): večje tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Antihipertenzivi (ACE zaviralci in antagonisti angiotenzina II) in diuretiki: NSAR lahko zmanjšajo učinek the zdravil. Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z

motnjo v delovanju ledvic) lahko sočasna uporaba ACE zaviralcev, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki inhibirajo ciklooksigenazo, vodi v dodatno poslabšanje delovanja ledvic, lahko pa tudi pride do akutne odpovedi ledvic, ki je navadno reverzibilna. Zato je pri uporabi kombinacije teh zdravil potrebna previdnost, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti primerno hidrirani in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo preveriti delovanje ledvic, nato pa ga spremljati periodično. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAR.

Srčni glikozidi kot je digoksin: NSAR lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo GFR in povečajo plazemske koncentracije glikozidov. Sočasno jemanje ibuprofena in digoksina lahko poviša njuno plazemsko koncentracijo. Serumske koncentracije digoksina običajno ni treba spremljati pri priporočenem zdravljenju (ki ne presega 4 dni).
Ciklosporin: povečano tveganje za nefrotoksičnost.

Litij: sočasno jemanje NSAR in litija lahko povzroči zvišanje plazemske koncentracije litija. Serumske koncentracije litija običajno ni treba spremljati pri priporočenem zdravljenju (ki ne presega 4 dni).

Probenecid in sulfinpirazon lahko zakasnijo izločanje ibuprofena.

Diuretiki, ki varčujejo s kalijem: sočasna uporaba lahko povzroči hiperkaliemijo. Priporočljivo je nadzorovanje serumske koncentracije kalcija.

Metotreksat: uporaba ibuprofena znotraj 24 ur pred uporabo metotreksata ali po njegovi uporabi lahko vodi do povišane plazemske koncentracije metotreksata in povečanja njegovega toksičnega učinka.

Zidovudin: obstajajo dokazi za povečano tveganje za hemartrozo in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki se sočasno zdravijo z zidovudinom in ibuprofenom.

Sulfonilsečnine: klinična preskušanja so pokazala medsebojna delovanja med NSAR in antidiabetiki (sulfonilsečnine). Čeprav medsebojna delovanja med ibuprofenom in sulfonilsečninami doslej še niso bila opisana, je priporočljivo ob sočasnem jemanju teh zdravil spremljati koncentracije krvnega sladkorja.

Takrolimus: možno povečano tveganje za nefrotoksičnost pri sočasni uporabi NSAR s takrolimusom.

Kinolonski antibiotiki: podatki pri živalih kažejo, da lahko NSAR povečajo tveganje za konvulzije, ki so povezane z jemanjem kinolonskih antibiotikov. Bolniki, ki jemljejo NSAR in kinolone, imajo lahko povečano tveganje za nastanek konvulzij.

Zaviralci CYP2C9: pri sočasni uporabi ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 se lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (CYP2C9 substrat). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) se je izpostavljenost S(+)-ibuprofena povečala za 80 do 100 %. Upoštevati je treba zmanjšanje odmerka ibuprofena, še posebej takrat, kadar se dajejo visoki odmerki ibuprofena pri sočasni uporabi vorikonazola ali flukonazola.

Alkohol: sočasna uporaba alkohola lahko okrepi neželene učinke povzročene z NSAR, zlasti povezanih s prebavnim trakstom in osrednjim živčnim sistemom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Zaviranje sinteze prostaglandinov ima lahko neželen vpliv na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshizo po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za

srčno-žilne malformacije je bilo povečano od manj kot 1 % do približno 1,5 %. Tveganje naj bi se povečevalo z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Ugotovili so, da je uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov pri živalih zvečala pred- in poimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja. Testiranja na živalih so pokazala vpliv na sposobnst razmnoževanja in razvoja (glejte poglavje 5.3).

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se ibuprofena ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je ibuprofen uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov povzročijo
• pri plodu:
- kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem duktusa arteriozusa in pljučno hipertenzijo);
- moteno delovanje ledvic, ki lahko privede do ledvične odpovedi z oligohidroamniozo;

• pri materi in novorojenčku, na koncu nosečnosti pa:
- možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo nizkih odmerkih;
- zavrtje krčenja maternice, kar povzroča zapoznel ali dolgotrajen porod.

Zato je ibuprofen v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Dojenje
Ibuprofen in njegovi presnovki se v majhnih količinah izločajo v materino mleko. Škodljivi učinki pri dojenčkih niso znani, zato med kratkotrajnim zdravljenjem s priporočenimi odmerki dojenja običajno ni treba prekiniti. Če je indicirana dolgotrajna uporaba ali povečani odmerki je treba razmisliti o prezgodnji prekinitvi dojenja.

Plodnost
Obstajajo določeni dokazi, da lahko učinkovine, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov s ciklooksigenazo, vplivajo na ovulacijo in tako vplivajo na plodnost ženske. Ta se povrne po prekinitvi jemanja zdravila (glejte poglavje 4.4).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IBUBEL LIN nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov vključuje vse neželene učinke, ki so bili opaženi med zdravljenjem z ibuprofenom, vključno s tistimi, ki so se pojavili pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki so dolgotrajno jemali visoke odmerke zdravila. Navedene pogostnosti, ki presegajo zelo redko pogostnost primerov, se nanašajo na kratkotrajno uporabo odmerkov, ki ne presegajo 1200 mg ibuprofena v peroralnih oblikah in ne presegajo 1800 mg ibuprofena v obliki svečk.

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba upoštevati, da so pretežno odvisni od odmerka in da variirajo med posamezniki.

Spodaj so našteti neželeni učinki povezani z ibuprofenom po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so definirane kot: zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1000 do <1/100), redki (≥1/10 000 do <1/1000), zelo redki (<1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake pogostnosti so neželeni učinki našteti po padajoči resnosti.

Najbolj pogosto opaženi neželeni učinki so povezani s prebavnim traktom. Neželeni učinki so večinoma odvisni od odmerka, predvsem gastrointestinalne krvavitve so odvisne od odmerka in trajanja zdravljenja. Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacije ali GI krvavitve, ki so včasih lahko smrtne, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Poročali so o navzei, bruhanju, diareji, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so poročali o gastritisu.

V povezavi z zdravljenjem z NSAR so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje.

Klinične študije kažejo, da je ibuprofen, posebno v višjih odmerkih (2400 mg na dan), lahko povezan z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možganska kap) (glejte poglavje 4.4).

Opisali so poslabšanje okužb (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), povezanih s sistemsko uporabo NSAR. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja NSAR.
Če se med zdravljenjem z ibuprofenom pojavijo znaki okužbe ali se le ti poslabšajo, mora bolnik takoj poiskati zdravnika. Preveriti je treba, ali je indicirano protimikrobno/antibiotično zdravljenje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati krvno sliko.

Bolniku je treba svetovati, naj takoj obvesti zdravnika o simptomih preobčutljivosti in preneha jemati ibuprofen. Če se pojavi kateri od teh simptomov, ki je mogoč, tudi če prvič uporabite ibuprofen, je potrebna nujna medicinska pomoč.

Bolnikom je treba naročiti, naj takoj prenehajo z jemanjem zdravila in se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha ali melena ali hematemeza.

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo redki	Poslabšanje okužb (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa). V izjemnih primerih se lahko med okužbo z virusom varicela pojavijo hude okužbe kože in mehkega tkiva.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza) Prvi znaki so: zvišana telesna temperatura, boleče žrelo, površinske razjede v ustih, gripi podobni znaki, huda izčrpanost, nepojasnjene krvavitve iz nosu in kožne krvavitve. V teh primerih je bolniku treba svetovati, naj takoj neha jemati zdravilo, naj se izogne samozdravljenju z analgetiki ali antipiretiki ter naj se posvetuje z zdravnikom.
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije[1]
	občasni	urtikarija in pruritus
	zelo redki	hude preobčutljivostne reakcije Simptomi so lahko otekanje obraza, jezika in grla z zoženjem dihalnih poti, dispneja,

		tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ali hud šok), poslabšana astma.
	neznana pogostnost	Reaktivnost dihalnih poti, ki vključuje astmo, bronhospazem in dispnejo.
Psihiatrične motnje	zelo redki	psihotične reakcije, depresija
Bolezni živčevja	občasni	Motnje osrednjega živčnega sistema, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost in 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, edem, miokardni infarkt
	neznana pogostnost	Kounisov sindrom
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija, vaskulitis
Bolezni prebavil	pogosti	Težave prebavnega trakta kot so bolečina v trebuhu, navzeja, dispepsija, driska, flatulenca, zaprtje, zgaga, bruhanje in manjša izguba krvi v prebavilih, ki lahko izjemoma povzročijo anemijo.
	občasni	Razjede v prebavilih, lahko tudi s krvavitvami in predrtjem, ulcerozni stomatitis, poslabšanje ulceroznega kolitisa in Crohnova bolezen (glejte poglavje 4.4), gastritis.
	zelo redki	ezofagitis, razvoj črevesnih struktur, podobnih diafragmi, pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	motnje delovanja jeter, poškodba jeter, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju, jetrna odpoved in akutni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	občasni	razni kožni izpuščaji
	zelo redki	bulozne kožne reakcije, hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), multiformnim eritmom in toksično epidermalno nekrolizo, alopecija
	neznana pogostnost	z zdravili povzročene reakcije vključno z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivnostne reakcije
Bolezni sečil	redki	poškodba ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) in zvišana koncentracija sečne kisline v krvi
	zelo redki	Nastanek edemov, predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali insuficienco ledvic, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna odpoved ledvic.
Preiskave	redki	zmanjšane koncentracije hemoglobina

Opis izbranih neželenih učinkov:
[1]Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah po zdravljenju z ibuprofenom. Te se kažejo kot:

- nespecifične alergijske reakcije in anafilaksija,
- bolezni dihalnih poti, ki vključujejo astmo, poslabšanje astme, bronhospazem, dispnejo,
- izbrane kožne bolezni vključno z izpuščaji, različne vrste pruritisa, urtikarija, purpura, angioedem redkeje eksfoliativna in bulozna dermatoza (vključno z toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

[2]Patogeni mehanizem z zdravilom sproženega aseptičnega meningitisa ni popolnoma razumljen. Vendar pa razpoložljivi podatki o z NSAR povezanem aseptičnem meningitisu kažejo na preobčutljivostno reakcijo (zaradi časovne povezave z jemanjem zdravila in izginotjem simptomov po prenehanju jemanja). Opozoriti je treba na posamezne primere simptomov aseptičnega meningitisa (kot so trd vrat, glavobol, navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura ali zmedenost), ki so jih opazili med zdravljenjem z ibuprofenom pri bolnikih z obstoječimi avtoimunimi boleznimi (kot je sistemski lupus eritematozus, mešana vezivno tkivna bolezen).

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 zaužitje več kot 400 mg/kg lahko povzroči simptome prevelikega odmerjanja. Pri odraslih je odziv glede na odmerek manj jasen. Razpolovna doba pri predoziranju je 1,5-3 ure.

Simptomi
Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembno količino NSAR, pride le do navzee, bruhanja, bolečine v epigastriju ali, redkeje, driske. Možen je tudi pojav tinitusa, glavobola in krvavitev v prebavilih. Pri resnejši zastrupitvi pride do toksičnosti na centralnem živčnem sistemu, ki se kaže kot omotica, zaspanost, včasih razdraženost in dezorientiranost ali koma. Občasno se pojavijo konvulzije. Pri resni zastrupitvi se lahko pojavita hiperkaliemija in metabolična acidoza. Lahko pride tudi do podaljšanja protrombinskega časa/INR, najverjetneje zaradi vpliva na delovanje cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi. Pojavijo se lahko tudi akutna odpoved ledvic. Pojavijo se lahko hipotenzija, depresija dihanja in cianoza. Pri astmatikih lahko pride do poslabšanja astme. Nistagmus, zamegljen vid in nezavest. Dolgotrajna uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, ali preveliko odmerjanje lahko povzroči ledvično tubulno acidozo in hipokaliemijo.

Zdravljenje
Specifičnega protistrupa ni.
Zdravljenje je simptomatsko in podporno ter vključuje zagotavljanje prehodnosti dihal ter spremljanje srčnih in drugih življenjskih znakov, dokler se ne stabilizirajo. Če pride bolnik do medicinske pomoči v

roku 1 ure od zaužitja potencialno toksične količine zdravila, pride v poštev dajanje aktivnega oglja ali izpiranje želodca. Če se je ibuprofen že absorbiral se lahko dajo alkalne substance, ki stimulirajo izločanje ibuprofena z urinom kot kislino.
Pogoste ali dolgotrajne konvulzije se zdravijo z diazepamom ali lorazepamom za intravensko uporabo. Astmo zdravite z bronhodilatatorji.
Zdravniško svetovanje se lahko dobi tudi v centrih za nadzor zastrupitev.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s protivnetnim in protirevmatičnim učinkom, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01

Ibuprofen je NSAR, derivat propionske kisline, za katerega je dokazano, da v običajnih živalskih eksperimentalnih modelih vnetja učinkuje na zaviranje sinteze prostaglandinov. Pri človeku ibuprofen zmanjšuje vnetne bolečine, oteklino in zvišano telesno temperaturo. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov.

Mehanizem delovanja
Ibuprofenijev lizinat je lizinova sol ibuprofena. Po peroralni aplikaciji ibuprofenijev lizinat disociira na ibuprofen in lizin. Lizin nima dokazanega farmakološkega delovanja, vendar pa poveča topnost ibuprofena v vodi, kar povzroči hitrejšo absorpcijo. Farmakološke lastnosti ibuprofenijevega lizinata so enake kot farmakološke lastnosti ibuprofenske kisline.

Klinična učinkovitost in varnost
Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju z acetilsalicilno kislino zavre učinek nizkega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamske študije so pokazale, da so pri osebi, ki je prejela enkratni 400 mg odmerek ibuprofena 8 ur pred prejemom ali 30 minut po prejemu acetilsalicilne kisline (v 81 mg odmerku) v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem, poročali o zmanjšanju učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav ekstrapolacija pridobljenih podatkov na klinične primere ni zanesljiva, pa možnost, da redno, dolgotrajno jemanje ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke acetilsalicilne kisline v nizkih odmerkih ni izključena. Pri občasni uporabi ibuprofena pa ocenjujejo, da klinično pomembni učinki niso verjetni (glejte poglavje 4.5).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Večina farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih po jemanju ibuprofenske kisline, velja tudi za ibuprofenov lizinat.
Pri starejših niso opazili nobenih pomembnih razlik v farmakokinetičnem profilu.

V omejenih študijah se ibuprofen pojavlja v materinem mleku v zelo nizkih koncentracijah.

Po peroralni uporabi se ibuprofen deloma absorbira v želodcu in nato popolnoma v tanko črevo. Po presnovi v jetrih (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija) se farmakološko neaktivni presnovki popolnoma izločijo, predvsem preko ledvic (90 %), pa tudi žolča. Razpolovni čas izločanja pri zdravih osebah in pri bolnikih z boleznimi jeter in ledvic je 1,8 do 3,5 ure, vezava na beljakovine v plazmi pa 99%.
Po peroralnem dajanju ibuprofenijevega lizinata dosežemo največjo koncentracijo v serumu po samo 35 minutah, saj se hitreje absorbira iz prebavil.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost ibuprofena se je v študijah na živalih pokazala z lezijami in razjedami v prebavilih. Študije *in vivo* in *in vitro* niso dale klinično pomembnih dokazov o mutagenem potencialu ibuprofena. Kancerogene študije na podganah in miših niso pokazale kancerogenih učinkov ibuprofena. Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento, vendar dokazov o njegovem teratogenem učinku ni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:
povidon K30 (E1201)
hipromeloza (15 mPas) (E464)
Prosolv SMCC 90 (mikrokristalna celuloza in koloidni silicijev dioksid)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
smukec (E553b)
magnezijev stearat

Obloga tablete:
makrogol in polivinilalkohol, graftkopolimer (Kollicoat IR)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 (1x10) filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC//Al pretisnem omotu.
20 (2x10) filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC//Al pretisnem omotu.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/19/02590/002
H/19/02590/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 5. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 7. 9. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 6. 2025