

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibuprofen B. Braun 600 mg otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 6 mg ibuprofena.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 600 mg ibuprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedan ml otopine sadrži 9,15 mg natrijeva klorida (3,60 mg natrija).

Jedna bočica od 100 ml sadrži 915 mg natrijeva klorida (360 mg natrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra i bezbojna do svijetlo žuta otopina za infuziju, bez ikakvih čestica.

pH: 6,8 – 7,8

Osmolarnost: 310 – 360 mOsm/l

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ibuprofen B. Braun indiciran je u odraslih za kratkotrajno simptomatsko liječenje akutnih umjerenih bolova u slučajevima kod kojih je intravenska primjena klinički opravdana tj. u kojima drugi putevi primjene nisu mogući.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Primjena treba biti ograničena na slučajeve u kojima primjena peroralna nije prikladna. Bolesnike je potrebno prebaciti na peroralno liječenje čim to bude moguće.

Ovaj lijek indiciran je samo za kratkotrajno liječenje te se ne smije primjenjivati dulje od 3 dana.

Kako bi se minimizirao rizik od mogućih bubrežnih nuspojava, u bolesnika je potrebno održavati odgovarajuću hidraciju.

Odrasli

Jedna doza od 600 mg. Ako je klinički opravdano, može se primijeniti još jedna doza od 600 mg nakon 6 do 8 sati, ovisno o težini stanja i odgovoru na liječenje. Najveća ukupna dnevna doza iznosi 1200 mg.

Stariji bolesnici

Kao i kod primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), potreban je oprez prilikom liječenja starijih bolesnika jer su oni općenito skloniji razvoju nuspojava (vidjeti dio 4.4 i 4.8), veća je vjerojatnost da imaju poremećaje funkcije bubrega, jetre i kardiovaskularnog sustava te da istodobno uzimaju i druge lijekove. U ovoj se populaciji posebice preporučuje primjena najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma. Liječenje je potrebno redovito revidirati te ga prekinuti ako nema koristi ili se ne podnosi dobro.

Insuficijencija bubrega

Potreban je oprez kada se NSAIL-ovi primjenjuju u bolesnika s insuficijencijom bubrega. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega početnu dozu potrebno je smanjiti i zadržati je što manjom tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma te pratiti funkciju bubrega. Ovaj lijek kontraindiciran je u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.3).

Insuficijencija jetre

Potreban je oprez kada se NSAIL-ovi primjenjuju u ovoj populaciji, iako nisu uočene razlike u farmakokinetičkom profilu. U bolesnika s blagom ili umjerenom insuficijencijom jetre liječenje je potrebno započeti smanjenim dozama i zadržati ih što manjima tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja te bolesnike pažljivo pratiti. Ovaj lijek kontraindiciran je u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata. Primjena lijeka Ibuprofen B. Braun u djece i adolescenata nije ispitana. Stoga sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene.

Način primjene

Za intravensku primjenu. Ibuprofen B. Braun smiju primjenjivati samo kvalificirani zdravstveni radnici u okruženju u kojem je dostupna odgovarajuća oprema (tijekom liječenja). Otopinu treba primijeniti u obliku intravenske infuzije tijekom 30 minuta.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge NSAIL-ove ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- Pojava bronhospazma, astme, rinitisa, angioedema ili urtikarije povezana s uzimanjem acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u anamnezi;
- Stanja kod kojih je povećana mogućnost krvarenja ili je moguće aktivno krvarenje, kao što je trombocitopenija;
- Aktivan ili rekurentan peptički ulkus/hemoragija u anamnezi (dvije ili više odvojenih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja);
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija povezani s prethodnim liječenjem NSAIL-ovima u anamnezi;
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje;
- Teška insuficijencija jetre ili bubrega;
- Teško zatajenje srca (NYHA stadij IV);
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine);
- Trudnoća, posljednji trimestar (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.8).

Mora se izbjegavati primjena lijeka Ibuprofen B. Braun istodobno s drugim NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (koksibi).

U starijih je bolesnika povećana učestalost nuspojava NSAIL-ova, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, a koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalni rizici

Tijekom liječenja svim NSAIL-ovima prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije koji mogu imati smrtni ishod neovisno o upozoravajućim simptomima i prethodnoj anamnezi ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracijae ili perforacije veći je uz veće doze NSAIL-a, u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog hemoragijom ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih bolesnika. Takvi bolesnici moraju započeti liječenje najmanjom dostupnom dozom. U tih bolesnika, te u bolesnika koji istodobno primaju male doze acetilsalicilne kiseline ili druge lijekove koji povećavaju gastrointestinalni rizik treba razmotriti kombiniranu primjenu zaštitnih lijekova (npr. mizoprostola ili inhibitora protonske pumpe) (vidjeti u nastavku i dijelu 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, trebaju prijaviti bilo kakve neuobičajene simptome u abdomenu (posebice gastrointestinalno krvarenje), osobito na početku liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (kao što je varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi (kao što je acetilsalicilna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Kad se u bolesnika koji primaju Ibuprofen B. Braun javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, liječenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

NSAIL-ove treba davati oprezno u bolesnika s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do njihove egzacerbacije bolesti (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Klinička ispitivanja ukazuju da primjena ibuprofena, osobito u velikoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne ukazuju da su male doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezane s povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), potvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljive procjene te se moraju izbjegavati velike doze (2400 mg/dan).

U bolesnika liječenih lijekom Ibuprofen B. Braun prijavljeni su slučajevi Kounisova sindroma. Kounisov sindrom je sekundarna pojava kardiovaskularnih simptoma zbog alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti povezane s konstrikcijom koronarnih arterija, što može dovesti do infarkta miokarda.

Potrebno je napraviti pažljivu procjenu i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s rizičnim faktorima za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes, pušenje) osobito ako su potrebne velike doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Teške kožne nuspojave

Povezano s primjenom ibuprofena prijavljene su teške kožne nuspojave, uključujući eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrti (vidjeti dio 4.8).

Većina se takvih reakcija pojavila u prvih mjesec dana. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, primjena ibuprofena se mora odmah prekinuti i razmotriti primjena drugog lijeka (odgovarajućeg).

Insuficijencija jetre ili bubrega

Potreban je oprez pri primjeni ibuprofena u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega u anamnezi, osobito u slučaju istodobnog liječenja diureticima, jer inhibicija prostaglandina može dovesti do zadržavanja tekućine i oštećenja funkcije bubrega. U tih je bolesnika ibuprofen potrebno primjenjivati u najmanjoj mogućoj dozi te redovito pratiti bubrežnu funkciju.

U slučaju dehidracije osigurajte dovoljan unos tekućine. Potreban je poseban oprez u bolesnika koji su dehidrirani (npr. zbog proljeva) jer dehidracija može biti okidač za razvoj zatajenja bubrega.

Redovito uzimanje analgetika, osobito kombinacije različitih analgetika, može dovesti do oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija). Taj je rizik veći u starijih bolesnika, bolesnika koji imaju zatajenje bubrega, zatajenje srca, oštećenje funkcije jetre i onih koji uzimaju diuretike ili ACE inhibitore. Nakon prekida uzimanja NSAIL-ova, stanje bolesnika obično se vraća na razinu prije liječenja.

Kao i drugi NSAIL-ovi, ibuprofen može uzrokovati blagi prolazni porast nekih pokazatelja funkcije jetre, kao i značajan porast razine transaminaza. Ako dođe do značajnog porasta navedenih parametara, liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Anafilaktoidne reakcije

Kao standardna praksa tijekom intravenske infuzije, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito na početku infuzije, kako bi se primijetila bilo kakva anafilaktička reakcija uzrokovana djelatnom tvari ili pomoćnim tvarima.

Vrlo rijetko uočene su teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Na prvi znak reakcije preosjetljivosti tijekom primjene lijeka Ibuprofen B. Braun, liječenje se mora prekinuti i mora se započeti simptomatsko liječenje. Potrebne mjere liječenja, u skladu sa simptomima, mora uvesti specijalizirano osoblje.

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez ako se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika koji pate od bronhalne astme, kroničnog rinitisa ili alergijskih bolesti, ili koji te bolesti imaju u anamnezi, jer je prijavljeno da NSAIL-ovi u takvih bolesnika mogu izazvati bronhospazam, urtikariju ili angioedem.

Hematološki učinci

Ibuprofen može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita), produžiti vrijeme krvarenja te povećati rizik od krvarenja.

Ibuprofen se u bolesnika koji primaju acetilsalicilatnu kiselinu za inhibiciju agregacije trombocita smije primjenjivati samo uz poseban oprez (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Bolesnike s poremećajima zgrušavanja ili u kojih se planira kirurški zahvat potrebno je pratiti. Poseban medicinski nadzor potreban je u slučaju primjene u bolesnika neposredno nakon većeg kirurškog zahvata.

Tijekom dugotrajnije primjene ibuprofena potrebno je redovito kontrolirati parametre funkcije jetre i bubrega te krvnu sliku.

U slučajevima urođenih poremećaja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija) ibuprofen se smije primjenjivati samo nakon stroge procjene omjera koristi i rizika.

Unos alkohola istodobno s primjenom NSAIL-ova može pojačati nuspojave povezane s djelatnom tvari, osobito one povezane s gastrointestinalnim ili središnjim živčanim sustavom.

Radi mogućnosti pogoršanja bolesti potreban je oprez u bolesnika sa sljedećim bolestima:

- U bolesnika s alergijskim reakcijama na druge lijekove jer imaju povećan rizik od reakcija preosjetljivosti na ovaj lijek.
- U bolesnika koji pate od alergijskog rinitisa, nosnih polipa ili kronične opstruktivne plućne bolesti jer imaju povećan rizik od alergijske reakcije. One se mogu javiti u obliku astmatskih napadaja (takozvana analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije.

Aseptični meningitis

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) prijavljeni su slučajevi aseptičnog meningitisa uz primjenu ibuprofena. Iako je veća vjerojatnost pojave u bolesnika sa SLE-om i mješovitom bolešću vezivnog tkiva, aseptični meningitis je prijavljen i u nekih bolesnika koji nemaju nikakvu podležeću kroničnu bolest. Stoga pri primjeni ovog lijeka i to treba uzeti u obzir (vidjeti dio 4.8).

Oftalmološki učinci

Uz primjenu kroz usta ibuprofena prijavljeni su zamagljen ili oslabljen vid, skotomi i promjene kolornog vida. Ako se u bolesnika jave takvi poremećaji prekinite primjenu ibuprofena i uputite bolesnika na oftalmološki pregled koji uključuje pregled centralnog vidnog polja i provjeru kolornog vida.

Ostalo

Dugotrajna primjena analgetika može uzrokovati glavobolju koja se ne smije liječiti povećanim dozama ovog lijeka.

U izuzetnim slučajevima tijekom vodenih kozica može doći do ozbiljnih komplikacija infekcije na koži i u mekom tkivu. Za sada se ne može isključiti doprinos NSAIL-ova u pogoršanju tih infekcija. Zbog toga se u slučaju vodenih kozica savjetuje izbjegavati korištenje lijeka Ibuprofen B. Braun.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Ibuprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s vodenim kozicama. Kada se ibuprofen primjenjuje za

ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkom okruženju bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Interferencija s laboratorijskim nalazima:

- vrijeme krvarenja (može biti produženo tijekom jednog dana nakon prekida liječenja)
- koncentracija glukoze u krvi (može biti smanjena)
- klirens kreatinina (može biti usporen)
- hematokrit ili hemoglobin (može biti snižen)
- razine ureje, kreatinina i natrija u krvi (mogu biti povišene)
- pretrage funkcije jetre: povišene razine transaminaza

Mjere opreza zbog pomoćnih tvari:

Ovaj lijek sadrži 360 mg natrija po boci, što odgovara 18,0 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Drugi NSAID-ovi, uključujući COX-2 inhibitore i salicilate:

Zbog sinergističkih učinaka istodobna primjena dva ili više NSAID-ova može povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena i drugih NSAID-ova (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje male doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istodobno. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak male doze acetilsalicilatne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 5.1).

Litij:

Istodobna primjena ibuprofena s lijekovima koji sadrže litij može povećati razinu litija u serumu. Potrebno je provjeriti razinu litija.

Srčani glikozidi (digoksin):

NSAID-ovi mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i uzrokovati porast razine srčanih glikozida. Preporučuje se praćenje razine digoksina u serumu.

Fenitoin:

Razine fenitoina u plazmi mogu porasti tijekom istodobnog liječenja ibuprofenom te se stoga može povećati rizik od toksičnosti.

Antihipertenzivi (diuretici, ACE inhibitori, beta blokatori i antagonisti angiotenzina II):

Diuretici i ACE inhibitori mogu pojačati nefrotoksičnost NSAID-ova. NSAID-ovi mogu oslabiti učinak diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ACE inhibitore i beta blokatore. U bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora i antagonista angiotenzina II s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg slabljenja funkcije bubrega sve do akutnog zatajenja bubrega. To je obično reverzibilno. Stoga se takve kombinacije moraju primjenjivati oprezno, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno uputiti da piju dovoljno tekućine. Funkciju bubrega potrebno je ispitati nakon početka istodobnog liječenja te povremeno tijekom liječenja. Istodobna primjena ibuprofena i ACE inhibitora može dovesti do hiperkalijemije.

Diuretici koji štede kalij:

Istodobna primjena može uzrokovati hiperkalijemiju (preporučuje se kontrola razine kalija u serumu).

Kaptopril:

Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da ibuprofen poništava djelovanje kaptoprila na pojačano izlučivanje natrija.

Kortikosteroidi:

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antitrombotični lijekovi (npr. klopidoogrel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina:

Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4). NSAID-ovi se ne smiju kombinirati s tiklopidinom zbog rizika od aditivnog učinka na inhibiciju funkcije trombocita.

Metotreksat:

NSAID-ovi inhibiraju tubularnu sekreciju metotreksata pa zbog smanjenog klirensa metotreksata može doći do određenih metaboličkih interakcija. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do porasta koncentracije metotreksata te pojačati njegove toksične učinke. Stoga se istodobna primjena NSAID-ova i velikih doza metotreksata mora izbjegavati. Također se mora uzeti u obzir i mogući rizik od interakcija pri liječenju malim dozama metotreksata, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Prilikom kombiniranog liječenja potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Ciklosporin:

Rizik od oštećenja funkcije bubrega ciklosporinom povećan je uz istodobnu primjenu nekih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Taj se učinak ne može isključiti ni za kombinaciju ciklosporina i ibuprofena.

Antikoagulansi:

NSAID-ovi mogu pojačati djelovanje antikoagulanasa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4). U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje koagulacijskog statusa.

Sulfonilureja:

NSAID-ovi mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilureje. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.

Takrolimus:

Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Zidovudin:

Postoje dokazi povećanog rizika od hemartroze i hematoma u HIV pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom. Tijekom istodobne primjene zidovudina i NSAID-ova može biti povećan rizik od hematotoksičnosti.

Probenecid i sulfinpirazon:

Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Kinolonski antibiotici:

Podaci u životinja pokazuju da NSAID-ovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAID-ove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.

Inhibitori CYP2C9:

Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazala se povećana izloženost S (+)- ibuprofenu za približno 80 do 100 %. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ibuprofena uz istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP2C9, osobito kada se s vorikonazolom ili flukonazolom primjenjuju velike doze ibuprofena.

Mifepriston:

Ako se NSAIL-ovi primjenjuju unutar 8 – 12 dana nakon primjene mifepristona, mogu oslabiti učinak mifepristona.

Alkohol:

Primjena ibuprofena u pojedinaca koji kronično konzumiraju alkohol (14 – 20 pića tjedno ili više) mora se izbjegavati zbog povećanog rizika od značajnih gastrointestinalnih nuspojava, uključujući krvarenje.

Aminoglikozidi:

NSAIL-ovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida i pojačati njihovu toksičnost.

Biljni ekstrakti:

Ginkgo biloba može povećati rizik od krvarenja pri primjeni NSAIL-ova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od spontanog pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacije porastao je s manje od 1 % na približno 1,5 %. Vjeruje se da rizik raste s dozom i trajanjem liječenja.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do porasta pre- i post-implantacijskog gubitka ploda te embriofetalne smrtnosti. Osim toga, prijavljena je i povećana učestalost različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, u životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogeneze (dio 5.3).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, ibuprofen može uzrokovati oligohidramnion zbog disfunkcije bubrega fetusa. Taj se učinak može javiti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilan nakon prekida liječenja. Osim toga, nakon liječenja u drugom trimestru prijavljeni su slučajevi sužavanja duktusa arteriozusa koje se većinom povuklo nakon prekida liječenja. Stoga se ibuprofen ne smije davati tijekom prvog i drugog trimestra trudnoće osim ako je to zaista nužno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava začeti, ili koja je u prvom ili drugom trimestru trudnoće, liječenje treba provoditi najnižom mogućom dozom te trajati što je kraće moguće. Iako je intravenska primjena ibuprofena indicirana za liječenje tijekom najviše 3 dana, nakon izloženosti ibuprofenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalnu kontrolu radi oligohidramniona i sužavanja duktusa arteriozusa. Ako se otkrije oligohidramnion ili suženje duktusa arteriozusa liječenje ibuprofenom mora se prekinuti.

Tijekom trećeg trimestra trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- u fetusa:

- izazvati kardiopulmonalnu toksičnost (s preranim sužavanjem/zatvaranjem duktusa arteriozusa i plućnom hipertenzijom);
- uzrokovati disfunkciju bubrega (vidjeti iznad);

- u majke i novorođenčeta na kraju trudnoće:

- dovesti do produljenja vremena krvarenja zbog antiagregacijskog učinka koji se može javiti čak i pri vrlo malim dozama;
- uzrokovati inhibiciju kontrakcija maternice s posljedičnim odgođenim ili produljenim porođajem.

Zbog toga je primjena ibuprofena kontraindicirana tijekom trećeg trimestra trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se izlučivati u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Do danas nema poznatih štetnih učinaka za dojenčad tako da tijekom kratkotrajnog liječenja manjim dozama prekidanje dojenja općenito nije potrebno, međutim, preporučuje se prekinuti dojenje kada se primjenjuju doze veće od 1200 mg dnevno ili tijekom duljeg razdoblja zbog moguće inhibicije sinteze prostaglandina u novorođenčeta.

Plodnost

Primjena ibuprofena može smanjiti plodnost u žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje provode pretrage zbog neplodnosti potrebno je razmotriti prekid primjene ibuprofena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ibuprofen, u slučaju jednokratne ili kratkotrajne primjene, ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, razvoj značajnih nuspojava kao što su umor i vrtoglavica može negativno utjecati na sposobnost reagiranja pa sposobnost upravljanja vozilima i/ili rada sa strojevima može biti smanjena. To je osobito izraženo ako se lijek kombinira s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Ocjena učestalosti nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\,000$

Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

Najčešće su uočene nuspojave koje zahvaćaju gastrointestinalni sustav. Peptički ulkusi, gastrointestinalna perforacija ili krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se javiti osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je zabilježen gastritis. Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja ovisi posebice o rasponu doze i trajanju primjene.

Vrlo rijetko prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti (uključujući reakcije na mjestu davanja infuzije, anafilaktički šok) i ozbiljne kožne nuspojave kao što su bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom), multififormni eritem i alopeciju.

Opisane su egzacerbacije upalnih stanja povezanih s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) za vrijeme primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je to povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U tijeku infekcije varicellom mogu se javiti fotoosjetljivost, alergijski vaskulitis i, u izuzetnim slučajevima, ozbiljne infekcije kože i komplikacije u mekim tkivima (vidjeti dio 4.4).

U povezanosti s liječenjem NSAIL-ovima prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca.

Klinička ispitivanja ukazuju da primjena ibuprofena, osobito u velikoj dozi (2400 mg na dan) može biti povezana s malo povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Opisane su egzacerbacije upalnih stanja povezanih s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) za vrijeme primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je to povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Poremećaji stvaranja krvi (anemija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija). Prvi simptomi su: vrućica, grlobolja, površinske ranice u ustima, tegobe kao kod gripe, iscrpljenost, krvarenje iz nosa i kože.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti s osipom i svrbežom na koži, kao i napadaji astme (moguće je i pad krvnog tlaka)
	Vrlo rijetko	Sistemske eritemske lupus, teške reakcije preosjetljivosti, edem lica, oticanje jezika, oticanje larinksa sa suženjem dišnih puteva, otežano disanje, palpitacije, hipotenzija i šok opasan po život.
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Anksioznost, nemir
	Rijetko	Psihoteične reakcije, nervoza, razdražljivost, smetenost ili dezorijentiranost i depresija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Umor ili nesanica, glavobolja, omaglica
	Manje često	Insomnija, agitacija, iritabilnost ili umor
	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis (ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili smetenost). Bolesnici s autoimunim poremećajima (SLE, mješovita bolest vezivnog tkiva) imaju predispoziciju.
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida
	Rijetko	Reverzibilna toksična ambliopija
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vrtoglavica
	Manje često	Tinitus
	Rijetko	Poremećaji sluha
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Arterijska hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava,	Vrlo rijetko	Astma, bronhospazam, dispneja i zviždanje pri disanju

prsišta i sredoprjsja		
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Žgaravica, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija, proljev, konstipacija i lagano gastrointestinalno krvarenje koje u iznimnim slučajevima može uzrokovati anemiju
	Često	Gastrointestinalni ulkusi, uz moguće krvarenje i perforacije. Ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti
	Manje često	Gastritis
	Rijetko	Stenoza jednjaka, egzacerbacija divertikuloze, nespecificirani hemoragijski kolitis. Ako se javi gastrointestinalno krvarenje, može doći do anemije i hematemeze
	Vrlo rijetko	upala jednjaka, upala gušterače i nastanak suženja nalik dijafragmama u crijevu
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Žutica, disfunkcija jetre, oštećenje jetre, osobito pri dugoročnom liječenju, akutni hepatitis
	Nepoznato	Insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip na koži
	Manje često	Urtikarija, svrbež, purpura (uključujući alergijsku purpuru), osip na koži
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija. Reakcije fotoosjetljivosti i alergijski vaskulitis. U iznimnim slučajevima, ozbiljne infekcije kože i komplikacije u mekim tkivima u tijeku infekcije varicellom (vidjeti i Infekcije i infestacije).
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Rijetko	Ukočen vrat
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjeno izlučivanje urina i nastanak edema, osobito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti popraćen akutnom insuficijencijom bubrega.
	Rijetko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza), osobito pri dugoročnom liječenju, povišena razina mokraćne kiseline u serumu
Opći poremećaji i reakcije na	Često	Bol i pečenje na mjestu primjene

mjestu primjene		
	Nepoznato	Reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što su oticanje, hematoma ili krvarenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Kao simptomi predoziranja mogu se javiti poremećaji središnjeg živčanog sustava uključujući glavobolju, smetenost, nistagmus, tinitus, omaglicu, ošamućenost, nesvjesticu, konvulzije (uglavnom u djece) i ataksiju, kao i bol u abdomenu, mučninu i povraćanje. Osim toga, moguće je gastrointestinalno krvarenje, kao i poremećaji funkcije jetre i bubrega. Nadalje, mogu se javiti hipotenzija, hiperkalijemija, hipotermija, respiratorna depresija i cijanoza.

Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje može rezultirati renalnom tubularnom acidozom i hipokalemijom.

U ozbiljnim slučajevima trovanja može doći do metaboličke acidoze.

Liječenje

Liječenje je simptomatsko i nema specifičnog antidota.

Terapijske mogućnosti liječenja intoksikacije određene su njenom ozbiljnošću i razinom te kliničkim simptomima, u skladu s uobičajenom praksom intenzivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: *Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; nesteroidni. Derivati propionske kiseline. Ibuprofen*

ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek koji se na konvencionalnim životinjskim modelima upale dokazao kao djelotvoran, vjerojatno putem inhibicije sinteze prostaglandina. Ibuprofen u ljudi ima antipiretički učinak te ublažava bolove i oticanje povezane s upalom. Osim toga, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita induciranu ADP-om i kolagenom.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje male doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istodobno. Neka farmakodinamička ispitivanja pokazuju da je pri primjeni jednokratnih doza ibuprofena od 400 mg unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline s neposrednim otpuštanjem (81 mg) učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita bio smanjen. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak male doze acetilsalicilatne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibuprofen B. Braun primjenjuje se intravenski, stoga nema apsorpcije, a bioraspoloživost ibuprofena iznosi 100 %.

Nakon intravenske primjene ibuprofena u ljudi, maksimalna koncentracija (C_{max}) S-enantiomera (aktivni) i R-enantiomera postiže se za približno 40 minuta uz primjenu infuzije tijekom 30 minuta.

Distribucija

Procijenjeni volumen distribucije je 0,11 do 0,21 l/kg.

Ibuprofen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme, primarno albumin.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri u dva inaktivna metabolita koji se zajedno s nemetaboliziranim ibuprofenom izlučuju putem bubrega nepromijenjeni ili u obliku konjugata.

Nakon peroralne primjene ibuprofen se djelomično apsorbira već u želucu, a zatim potpuno u tankom crijevu. Nakon metaboliziranja u jetri (hidroksilacija, karboksilacija) farmakološki neaktivni metaboliti potpuno se izlučuju, uglavnom putem bubrega (90 %), ali i putem žuči.

Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega brzo je i potpuno. Poluvijek eliminacije iznosi otprilike 2 sata.

Linearnost/nelinearnost

Ibuprofen pokazuje linearnost nakon jednokratne primjene doze (u rasponu od 200 – 800 mg) prema površini ispod krivulje koncentracije u plazmi tijekom vremena.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Postoji korelacija između razine ibuprofena u plazmi, njegovih farmakodinamičkih svojstava i cjelokupnog sigurnosnog profila. Farmakokinetika ibuprofena nakon intravenske i peroralne primjene je stereoselektivna.

Mehanizam djelovanja i farmakologija intravenskog ibuprofena ne razlikuje se od mehanizma peroralnog ibuprofena.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega prijavljeni su povećana razina nevezanog (S)-ibuprofena, veće vrijednosti AUC-a za (S)-ibuprofen i povećani omjeri AUC-a enantiomera (S/R) u usporedbi sa zdravim kontrolama.

U završnom stadiju bolesti bubrega u bolesnika podvrgnutih dijalizi slobodna frakcija ibuprofena iznosila je otprilike 3 %, u usporedbi s otprilike 1 % u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može dovesti do nakupljanja metabolita ibuprofena. Značaj ovih učinaka nije poznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s cirozom i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh 6 – 10 bodova) liječenih racemičnim ibuprofenom zapaženo je u prosjeku dvostruko produljenje poluvijeka, a omjer AUC enantiomera (S/R) bio je značajno manji u odnosu na zdrave pojedince, što upućuje na poremećaj metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama uglavnom se očitovala u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom sustavu. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu dala klinički relevantne dokaze o mogućem mutagenom djelovanju ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu pronađeni dokazi kancerogenog djelovanja ibuprofena.

Ibuprofen je doveo do inhibicije ovulacije u kunića te otežane implantacije u životinja različitih vrsta (kunića, štakora miševa). Eksperimentalna ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala su da ibuprofen prolazi kroz placentu. Nakon primjene doza toksičnih za majku u potomaka štakora došlo je do povećane učestalosti malformacija (ventrikularnih septalnih defekata).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-arginin
natrijev klorid
klorovodična kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora upotrijebiti odmah nakon otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Primarno pakiranje je LDPE spremnik od 100 ml s Twincap zatvaračem u pakiranjima sa 10 ili 20 bočica od 100 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek namijenjen je za primjenu kao jednokratna doza i sva neiskorištena otopina mora se baciti. Otopinu je prije primjene potrebno pregledati kako bi se uvjerili da je bistra i bezbojna do svijetlo žuta. Ako se uoče bilo kakve čestice, ne smije se primijeniti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-129398770

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

30.09.2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24.01.2025.