Siječanj 2026., verzija 01.

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete

(ibuprofen)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Ibuprofen Salvus ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Ibuprofen Salvus.

Detaljne upute o primjeni lijeka Ibuprofen Salvus, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Ibuprofen Salvus i za što se koristi?

Ibuprofen Salvus je generički lijek što znači da je esencijalno sličan referentnom lijeku Brufen 400 mg filmom obložene tablete koji je već odobren u Europskoj uniji. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Ibuprofen Salvus se koristi u odraslih u adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne težine veće od 40 kg) za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli poput glavobolje, migrene, zubobolje, menstrualne boli, boli u leđima, mišićima i zglobovima, boli kod prehlade i gripe, neuralgije te za snižavanje povišene tjelesne temperature.

Kako djeluje Ibuprofen Salvus?

Ibuprofen Salvus sadrži djelatnu tvar ibuprofen koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL). Ibuprofen omogućuje simptomatsko ublažavanje upale, boli i povišene tjelesne temperature.

Kako se primjenjuje Ibuprofen Salvus?

Ibuprofen Salvus su filmom obložene tablete te se uzimaju kroz usta s čašom vode. Tablete se ne smiju žvakati ili lomiti kako bi se izbjegao neugodan osjećaj u ustima i iritacija grla.

Primjenjuju se 1 do 3 tablete na dan, prema potrebi s razmakom između doza od 4 do 6 sati. Najveća pojedinačna doza je 1 tableta (400 mg ibuprofena), a najveća dnevna doza su 3 tablete (1200 mg ibuprofena).
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se bez liječničkog recepta.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Ibuprofen Salvus?
Budući da je Ibuprofen Salvus generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je bioekvivalentan referentnom lijeku Brufen. Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatne tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Ibuprofen Salvus?
Budući da je Ibuprofen Salvus generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Ibuprofen Salvus može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.
Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

Na koji način je lijek Ibuprofen Salvus odobren?
HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Ibuprofen Salvus odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku Brufen. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Ibuprofen Salvus veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Ibuprofen Salvus?
Kako bi se osiguralo da se Ibuprofen Salvus koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku, uključujući odgovarajuće mjere opreza koje trebaju slijediti zdravstveni radnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Ibuprofen Salvus
Rješenje o odobrenju za stavljanje lijeka Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 6. studenoga 2025. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Ibuprofen Salvus, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji put revidiran u siječnju 2026.

Siječanj 2026., verzija 01.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete

(ibuprofen)

Datum: Siječanj 2026.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijeka Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Salvus d.o.o., dana 6. studenoga 2025. godine.

Ibuprofen Salvus je namijenjen za primjenu u odraslih bolesnika i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne težine veće od 40 kg) za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli poput glavobolje (uključujući migrenu), neuralgije, zubobolje, boli u leđima, mišićima i zglobovima i menstrualne boli, boli uslijed prehlade i gripe te za snižavanje povišene tjelesne temperature
Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Djelatna tvar u ovom lijeku je ibuprofen. Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek (NSAIL), derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učincima. Za terapijske učinke ibuprofena vjeruje se da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira smanjenjem sinteze prostaglandina.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14., 100/18. i 136/25.). Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka Brufen 400 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja BGP Products, Unipessoal Lda. koji je prvi put odobren u Europskoj uniji 1976. godine.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Jedna Ibuprofen Salvus filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena.
Pakiranje Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obloženih tableta sadrži 10 ili 20 filmom obloženih tableta u Al-PVC/PVDC blisteru, u kutiji.
Pomoćne tvari u jezgri tableta su hipromeloza, umrežena karmelozanatrij, laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza, prethodno geliran kukuruzni škrob, bezvodni koloidni silicijev dioksid i magnezijev stearat. Ovojnica tableta sadrži hipromelozu, titanijev dioksid (E171), talk i propilenglikol.

II.2 Djelatna tvar

Djelatna tvar ibuprofen opisana je monografijom u Europskoj farmakopeji.

Ibuprofen je bijeli do gotovo bijeli, kristalični prašak ili bezbojni kristali. Gotovo je netopljiv u vodi, lako topljiv u acetonu, metanolu i metilenkloridu. Otapa se u razrijeđenim otopinama alkalijskih hidroksida i karbonata.

Za djelatnu tvar ibuprofen korištena je CEP procedura. Kada je djelatna tvar obuhvaćena monografijom Europske farmakopeje, proizvođači djelatne tvari mogu aplicirati za Ovjernicu o prikladnosti monografije Europske farmakopeje (CEP) koju izdaje Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova Vijeća Europe (EDQM). Ovjernica o prikladnosti monografije Europske farmakopeje osigurava da je kakvoća djelatne tvari u skladu sa zahtjevima Europske farmakopeje te zamjenjuje relevantne podatke u odgovarajućim dijelovima dokumentacije o kakvoći djelatne tvari.

Za podatke o proizvodnji djelatne tvari proizvođač se poziva na Ovjernicu

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar ibuprofen je odgovarajući i postavljen je u skladu s važećom Ph. Eur. monografijom i važećom Ovjernicom, uz dodatno propisana ispitivanja nasipne gustoće i veličine čestica.
Priloženi su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari te podaci o validaciji metoda gdje je primjenjivo.

Dostavljeni su certifikati analize proizvođača lijeka za više serija ibuprofena. Svi dobiveni rezultati su unutar granica postavljenih zahtjevom kakvoće i međusobno su usporedivi.

Za podatke o ispitivanju stabilnosti ibuprofena proizvođač se poziva na Ovjernicu, prema kojoj je period retestiranja djelatne tvari 5 godina, uz čuvanje u odgovarajućem spremniku.

II.3 Lijek

Ibuprofen Salvus su bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom s obje strane (duljina filmom obložene tablete je 17 mm, širina 8 mm). Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Razvoj formulacije lijeka Ibuprofen Salvus odgovarajuće je opisan. Priloženi su odgovarajući podaci o kvalitativnom i kvantitativnom sastavu lijeka. U formulaciji se koriste uobičajene pomoćne tvari za navedeni farmaceutski oblik te je kakvoća pomoćnih tvari deklarirana prema Ph.Eur.

Ispitivanje bioekvivalencije provedeno je na seriji jačine 600 mg, a za predmetnu jačinu od 400 mg je zatraženo izuzeće od ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*) na temelju dostavljenih usporednih profila oslobađanja djelatne tvari. Priloženi su usporedni profili oslobađanja u 3 različita medija ispitivanog i referentnog lijeka jačina 600 mg, bioserije jačine 400 mg i jačine 600 mg te usporedni profili ispitivanog i referentnog lijeka jačina 400 mg te je potvrđena sličnost čime je pokazana farmaceutska ekvivalencija ispitivanog i referentnog lijeka te opravdanost izuzeća ispitivanja bioekvivalencije za jačinu od 400 mg.

Za proizvodnju tableta koristi se metoda vlažne granulacije te je proizvodni postupak odgovarajuće opisan. Dostavljeni su odgovarajući podaci o procesnoj kontroli i validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti, te sadrže sve parametre ispitivanja relevantne za predmetni farmaceutski oblik.
Analitičke metode za ispitivanje lijeka odgovarajuće su opisane i validirane.
Priloženi su rezultati ispitivanja prema predloženom zahtjevu kakvoće za više serija lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće i međusobno usporedivi.

Temeljem priloženih rezultata ispitivanja stabilnosti za veći broj serija lijeka prihvaćen je rok valjanosti lijeka od 60 mjeseci uz uvjet čuvanja na temperaturi ispod 30 ºC. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja fotostabilnosti zaključeno je da lijek nije osjetljiv na svjetlost.

Dodatno je provedeno ispitivanje prelamanja tableta, obzirom da razdjelna crta na tabletama služi da se tablete mogu razdijeliti na jednake doze. Rezultati ispitivanja provedeni su u skladu s Ph. Eur. i potvrđuju odgovarajuće rezultate prelamanja tableta što je navedeno i u tekstovima sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku.

III. NEKLINIČKI PODACI

Farmakodinamička, farmakokinetička i toksikološka svojstva ibuprofena su dobro poznata. Budući da je ibuprofen dulje vrijeme u dostatno opsežnoj primjeni, podnositelj zahtjeva nije proveo dodatna neklinička ispitivanja te daljnja ispitivanja nisu potrebna. Pregled temeljen na literaturnim podacima je odgovarajući.

Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment*, ERA)
S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja ibuprofena, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

IV. KLINIČKI PODACI

Za ovu generičku aplikaciju dostavljeni su rezultati ispitivanja bioekvivalencije u kojem je farmakokinetički profil ispitivanog lijeka jačine 600 mg uspoređen s farmakokinetičkim profilom referentnog lijeka Neobrufen 600 mg comprimidos recubiertos con película nositelja odobrenja Mylan Ireland Healthcare Limited s tržišta Španjolske u zdravih ispitanika u uvjetima natašte. S obzirom da se radi o farmaceutskom obliku s trenutnim oslobađanjem te da se prema SmPC-u referentnog lijeka i prema smjernici *Ibuprofen oral use immediate release formulations 200–800 mg product-specific bioequivalence guidance* doza može uzeti na prazan želudac, a u bolesnika s osjetljivom želucem preporučuje se uzimanje s hranom, ispitivanje bioekvivalencije u uvjetima natašte je u skladu sa smjernicom za ispitivanje bioekvivalencije (engl. *Guideline on the Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/ 1401/98 Rev.1/Corr***).

Umjesto ispitivanja bioekvivalencije za jačinu predmetnog lijeka od 400 mg, provedena su ispitivanja usporednih profila oslobađanja prema uvjetima propisanima u smjernici *Guideline On The Investigation of Bioequivalence* (*CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr* **) u svrhu odobravanja izostavljanja od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (engl. *biowaiver*).

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije za jačinu 400 mg je osnovan uzimajući u obzir farmaceutski oblik, kvalitativni i proporcionalni kvantitativni sastav jačina 400 mg i 600 mg, isti postupak proizvodnje za sve jačine te linearnost kinetike ibuprofena u rasponu doza 200 - 800 mg, kao i provođenje ispitivanja bioekvivalencije s najvećom jačinom predmetnog lijeka, 600 mg. Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja uz prikaz f_2 vrijednosti ispitivanog lijeka od 600 mg i niže jačine ispitivanog lijeka od 400 mg. Ispitivanja s pojedinačnim tabletama pokazala su sličnost profila oslobađanja ($f_2 > 50$) pri pH 1,2 i pH 4,5. Za profile oslobađanja pri pH 6,8 nije napravljen izračun f_2 jer se oslobodilo više od 85% predmetnog lijeka unutar 15 minuta. Dodatno su dostavljeni i usporedivi profili oslobađanja referentnog lijeka. Uzevši u obzir ispunjene zahtjeve za odobravanje izuzeća od ispitivanja bioekvivalencije te prikazanu sličnost usporednih profila oslobađanja lijeka za predmetni lijek u dozi 600 mg i u dozi 400 mg, kao i s profilima oslobađanja referentnog lijeka, zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije na nižoj dozi predmetnog lijeka je prihvaćen te se rezultati ispitivanja bioekvivalencije provedenog s jačinom lijeka od 600 mg mogu ekstrapolirati na jačinu lijeka od 400 mg.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno ispitivanje bioekvivalencije jednom dozom u uvjetima bez hrane između ispitivanog i referentnog lijeka jačine 600 mg s periodom ispiranja (*wash-out*) od 7 dana. U ispitivanju je sudjelovalo 24 zdravih ispitanika, te su svi ispitanici uključeni u statističku i farmakokinetičku analizu.

Ispitanicima je u adekvatno raspoređenim vremenskim intervalima uziman uzorak krvi do 12 sata nakon uzimanja lijeka. U uzorcima plazme određivali su se R- i S- enantiomeri ibuprofena. Tijekom ispitivanja nije bilo kritičnih devijacija koje bi utjecale na ishode ispitivanja. Analitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke evaluacije su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t_{max} (median, raspon) za R-ibuprofen:

Tretman	**AUC_{0-t}** [µg/ml/h]	**$AUC_{0-\infty}$** [µg/ml/h]	**C_{max}** [µg/ml]	**t_{max}** [h]
Ispitivani lijek	73,68 ± 18,12	74,37 ± 18,37	21,60 ± 3,90	1,50 [0,5 – 5,00]
Referentni lijek	76,45 ± 17,50	77,14 ± 17,61	21,71 ± 4,88	1,63 [0,5 – 3,5]
***Omjer (90 % CI)**	95,86 (89,55 – 102,63)	95,84 (89,51 – 102,62)	100,45 (94,97 – 106,25)	

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti, netransformirani podaci; aritmetička sredina ± SD, t_{max} (median, raspon) za S-ibuprofen:

Tretman	**AUC_{0-t}** [µg/ml/h]	**$AUC_{0-\infty}$** [µg/ml/h]	**C_{max}** [µg/ml]	**t_{max}** [h]
Ispitivani lijek	82,10 ± 18,63	85,64 (± 21,03)	21,25 ± 4,18	1,63 [0,75 – 5,00]
Referentni lijek	80,50 ± 17,39	84,33 (± 19,94)	20,71 ± 3,77	1,75 [0,5 – 3,5]
***Omjer (90 % CI)**	101,79 (98,11 – 105,60)	101,34 (97,51 – 105,32)	102,43 (94,98 – 110,46)	

AUC_{0-t}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi, od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.
$AUC_{0-\infty}$	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.
C_{max}	Najveća koncentracija analita u plazmi.
t_{max}	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.

* ln-transformirane vrijednosti

Omjeri geometrijskih sredina s 90%-tnim intervalima pouzdanosti primarnih farmakokinetičkih parametara (AUC_{0-t} i C_{max}) ispitivanog i referentnog lijeka za ibuprofen nalaze se unutar dopuštenog raspona od 80,00 – 125,00 % te se prema smjernici *CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr* ** može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Farmakovigilancijski sustav
Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).
Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan*, RMP)
Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (*GVP*) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Ibuprofen Salvus.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku prihvaćena je na temelju ocjene veznog izvješća koje je izrađeno povezivanjem na rezultate ispitivanja razumljivosti provedenih na „sličnim“ uputama o lijeku, a koji su prethodno prihvaćeni.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Lijek Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete odgovarajuće je farmaceutske kakvoće i generički lijek referentnog lijeka Brufen 400 mg filmom obložene tablete čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između tableta ispitivanog lijeka i referentnog lijeka jačine 600 mg te usporednim profilima oslobađanja djelatne tvari iz lijeka (na jačinama 600 mg i 400 mg) potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Ibuprofen Salvus s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijeka Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete dana 6. studenoga 2025. godine.