

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brufen Effect Rapid 684 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 684 mg ibuprofenlizina, što odgovara 400 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Bijela do bjeličasta bikonveksna tableta oblika kapsule (približnih dimenzija 17,9 mm x 9,2 mm) s ukošenim rubom i crnim otisnutim 'M IL2' samo na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Brufen Effect Rapid indiciran je u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina tjelesne težine ≥ 40 kg.

Brufen Effect Rapid indiciran je za liječenje blagih do umjerenih bolova, kao što su glavobolja, uključujući migrenske glavobolje / glavobolje povezane s migrenom, zubobolja, kratkotrajni akutni bolovi u mišićima ili zglobovima, bolovi u leđima, menstrualni bolovi te bolovi prilikom prehlade i vrućice.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (≥ 40 kg)

Doza ibuprofena ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Maksimalna pojedinačna dnevna doza za odrasle i adolescente ne bi smije prelaziti više od jedne tablete.

Uzimanjem više od jedne tablete odjednom ne postiže se bolji analgetski učinak.

Razmak između doza mora iznositi najmanje 4 sata.

Ukupna doza u razdoblju od 24 sata ne bi smjela biti veća od 3 tablete (1200 mg) ibuprofena.

Odrasli moraju potražiti savjet liječnika ako se simptomi ne povuku ili se pogoršaju, ili ako se ibuprofen mora primjenjivati dulje od 3 dana u slučaju vrućice i dulje od 5 dana u slučaju boli.

Početna je doza jedna tableta. Ako je potrebno, može se uzeti dodatna doza od po jedne tablete do tri puta dnevno u razmacima od po četiri do šest sati.

Ako se u djece i adolescenata pokaže potreba za primjenom ovog lijeka dulje od 3 dana ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno se obratiti liječniku.

Tjelesna težina	Pojedinačna doza	Učestalost	Maksimalna dnevna doza
≥ 40 kg (adolescenti, odrasli i starije osobe)	1 tableta	do 3 puta dnevno	3 tablete (1200 mg)

Pedijatrijska populacija

Brufen Effect Rapid nije primjeren za liječenje djece mlađe od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg (vidjeti dio 4.3). Ovaj farmaceutski oblik nije primjeren za tu dobnu skupinu zbog visokog udjela djelatne tvari.

Starije osobe

Nije potrebna posebna prilagodba doze osim u slučaju oštećenja funkcije bubrega ili jetre, u kojem je potrebno doziranje prilagoditi individualno. U ovoj je skupini potrebno primijeniti oprez pri doziranju.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (bolesnici s jakim oštećenjem funkcije bubrega, vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (bolesnici s jakim oštećenjem funkcije jetre, vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Brufen Effect Rapid potrebno je uzeti s dosta tekućine. Tablete ibuprofena potrebno je progutati cijele bez žvakanja, lomljenja, drobljenja ili cuclanja kako bi se izbjegla nelagoda u usnoj šupljini ili nadražaj grla.

Da bi se postigao brži početak djelovanja, dozu je moguće uzeti na prazan želudac. Bolesnicima s osjetljivijim želucom preporučuje se uzimanje ibuprofena s hranom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Ibuprofen se ne smije primjenjivati u bolesnika koji su doživjeli astmatični napadaj, koprivnjaču ili alergijske reakcije nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili nekih drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.
- Teško zatajenje srca (NYHA IV).
- Teška insuficijencija jetre.
- Teška insuficijencija bubrega (glomerularna filtracija manja od 30 ml/min).
- Sistemski eritemski lupus
- Stanja u kojima postoji sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje.
- Krvarenja iz gastrointestinalnog sustava ili perforacije u anamnezi povezane s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja) u povijesti bolesti.
- Treće tromjesečje trudnoće.

- Djeca mlađa od 12 godina i tjelesne težine manje od 40 kg, zbog udjela djelatne tvari u svakoj tableti.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te niže navedene dijelove o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim učincima)

Prikrivanje simptoma postojećih infekcija

Kao i svi drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, ibuprofen može prikriti znakove infekcije, što može dovesti do zakašnjele primjene odgovarajuće terapije i time do težeg ishoda infekcije. To je uočeno kod izvanbolničkih stečenih bakterijskih pneumonija i bakterijskih komplikacija vodenih kozica. Prilikom primjene ibuprofena radi ublažavanja vrućice ili bolova povezanih s infekcijom savjetuje se praćenje infekcije. Bolesnici koji se liječe izvan bolnice moraju se obratiti liječniku ako se simptomi ne povuku ili se pogoršaju.

Pri duljoj primjeni bilo kojeg analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povećanom dozom lijeka.

Prilikom istodobnog konzumiranja alkohola s nesteroidnim protuupalnim lijekovima može doći do povećanja nuspojava povezanih s djelatnom tvari, osobito onih koji se odnose na probavni ili središnji živčani sustav.

Starije osobe:

U starijih osoba veća je učestalost nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Potreban je oprez prilikom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika s anamnezom peptičkog ulkusa i drugih oboljenja probavnog sustava jer bi moglo doći do pogoršanja njihova stanja. (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, zabilježeni su pri uzimanju svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i to bilo kada tijekom liječenja. Ti štetni događaji mogu imati smrtni ishod i mogu se javiti sa simptomima upozorenja ili bez njih te bez obzira na prethodnu anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu povećan je s većim dozama ibuprofena u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito onih popraćenih komplikacijama kao što su krvarenje ili perforacija te u starijih osoba. Takvi bolesnici bi trebali započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom.

Kod takvih bolesnika, kao i bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom / aspirinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju protektivnim lijekovima (poput mizoprostola ili inhibitora protonske pumpe).

Zbog povećane opasnosti od ulceracije i krvarenja treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (Cox-2) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom bolesti probavnog sustava, posebno stariji, moraju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje) u početnim fazama liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati opasnost od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici, kao što je acetilsalicilatna kiselina / aspirin (vidjeti dio 4.5).

Ako dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije u bolesnika koji uzimaju ibuprofen, uzimanje lijeka treba prekinuti.

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez prilikom primjene ibuprofena u bolesnika koji boluju od bronhalne astme, kroničnog rinitisa ili alergija ili su u prošlosti imali te bolesti u anamnezi jer su zabilježeni slučajevi u kojih je ibuprofen izazvao bronhospazam, koprivnjaču i angioedem u takvih bolesnika.

Alergijske reakcije

Rijetko su zapažene teške akutne reakcije preosjetljivosti (kao što je anafilaktički šok). Već na prvi znak reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja / primjene ibuprofena liječenje se mora prekinuti. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske postupke u skladu sa simptomima.

Potreban je oprez u bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije na druge tvari jer bi takvi bolesnici mogli biti u većoj opasnosti od reakcija preosjetljivosti na ibuprofen.

Potreban je oprez u bolesnika koji boluju od peludne groznice, nazalnih polipa i kroničnih opstruktivnih poremećaja disanja jer u takvih bolesnika postoji povećana opasnost od alergijskih reakcija. Te se reakcije pojavljuju u obliku napadaja astme (takozvane aspirinske astme), Quinckeova edema ili koprivnjače.

Srčana oštećenja, oštećenja bubrega i jetre

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, jetre i srčanim oštećenjima jer primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može izazvati pogoršanje funkcije bubrega. Redovitim istodobnim uzimanjem sličnih lijekova protiv bolova taj se rizik dodatno povećava. Bolesnici s oštećenjima bubrega jetre i srčanim oštećenjima trebali bi uzimati najmanju djelotvornu dozu u najkraćem mogućem trajanju (vidjeti dio 4.3).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) je potreban prije početka liječenja u bolesnika s hipertenzijom i srčanim zatajivanjem u povijesti bolesti, jer su pri uzimanju nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeni zadržavanje tekućine i edem.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. ≤ 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan). Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), osobito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih neke i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL). Čini se da su bolesnici tom riziku najviše izloženi na samom početku liječenja. U većini se slučajeva takva reakcija pojavljuje tijekom prvog mjeseca

liječenja. Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s lijekovima koji sadržavaju ibuprofen. Ibuprofen se mora prestati uzimati na prve znakove kožnog osipa, lezija sluznice ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Iznimno, ozbiljne komplikacije infekcija kože i mekih tkiva mogu se pojaviti kod vodenih kozica. Do sada, nije moguće isključiti ulogu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u pogoršanju tih infekcija. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju vodenih kozica.

Učinci na bubrege

Potreban je oprez prije početka liječenja bolesnika sa značajnom dehidracijom. Postoji rizik narušavanja funkcija bubrega, posebice u dehidrirane djece, adolescenata i starijih osoba. Kao i kod ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, dugotrajna primjena ibuprofena znala je dovesti do bubrežne papilarne nekroze i drugih patoloških promjena na bubrezima. U bolesnika u kojih bubrežni prostaglandini igraju kompenzacijsku ulogu u održavanju perfuzije bubrega znalo je doći i do bubrežne toksičnosti. Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova u tih bolesnika može, ovisno o dozi, izazvati smanjenje proizvodnje prostaglandina pa posljedično i smanjenje protoka krvi kroz bubrege, što pak može uzrokovati zatajenje bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom od te reakcije jesu oni s oštećenom funkcijom bubrega, srčanim oštećenjima, disfunkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore te starije osobe. S prekidom liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima bolesnik se obično vraća u stanje u kojem je bio prije početka primjene.

Hiperkalijemija

Hiperkalijemija kod bolesnika s dijabetesom ili kod istodobne primjene diuretika koji štede kalij (vidjeti dio 4.5).

Hematološki učinci

Ibuprofen, kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi, mogu smanjiti agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja u zdravih bolesnika.

Aseptički meningitis

U bolesnika koji se liječe ibuprofenom u rijetkim je slučajevima zabilježen aseptički meningitis. Iako je veća vjerojatnost da će se pojaviti u bolesnika koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa i srodnih bolesti vezivnog tkiva, zabilježen je i u bolesnika koji nemaju osnovnu kronične bolesti.

Utjecaj na vid

Ako se tijekom liječenja pojave smetnje s vidom, potrebno je napraviti potpun pregled vida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U bolesnika koji se liječe s bilo kojim od lijekova navedenih u nastavku potreban je oprez jer su u nekih bolesnika zabilježene interakcije.

Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2

Treba izbjegavati istodobnu primjenu s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući inhibitore ciklooksigenaze-2 jer postoji mogućnost zbrojnog učinka (vidjeti dio 4.4).

Srčani glikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i povećati razinu srčanih glikozida u plazmi.

Kortikosteroidi

Uz nesteroidne protuupalne lijekove povećava se rizik od gastrointestinalnih ulceracija.

Niskomolekularni heparini i nefrakcionirani heparini (u preventivnim dozama)

Povećani rizik od hemoragije.

Antikoagulansi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa, poput varfarina.

Lijekovi koji smanjuju agregaciju trombocita i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (npr. klopidogrel i tiklopidin)

Uz nesteroidne protuupalne lijekove povećava se rizik gastrointestinalnog krvarenja.

Acetilsalicilatna kiselina

Kao i u slučaju drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, općenito se ne preporučuje istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline / aspirina zbog veće mogućnosti nastanka nuspojava.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen pri istodobnoj primjeni može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline / aspirina na agregaciju trombocita. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).

Litij

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti eliminaciju litija.

Antihipertenzivi, beta-blokatori i diuretici

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu oslabiti učinak ovih lijekova. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti koji izazivaju lijekovi iz skupine NSAIL. U nekih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili starije osobe s narušenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista angiotenzina II te lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati te razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja kombinirane terapije, te periodički tijekom liječenja.

Metotreksat

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti tubularnu sekreciju i klirens metotreksata.

Ciklosporin

Povećava se rizik od nefrotoksičnosti uz primjenu s NSAIL

Takrolimus

Moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL lijekovi primjenjuju s takrolimusom.

Zidovudin

Pri primjeni nesteroidnih protuupalnih lijekova sa zidovudinom povećava se opasnost od hematološke toksičnosti. Postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroze i hematoma u HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koje su istodobno liječene zidovudinom i ibuprofenom.

Kinolonski antibiotici

Ispitivanja na životinjama upućuju na to da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati opasnost od konvulzija izazvanih kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone imaju povećani rizik za razvoj konvulzija.

Inhibitori enzima CYP2C9

Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora enzima CYP2C9 može povisiti izloženost ibuprofenu (supstratu enzima CYP2C9). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori enzima CYP2C9) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu povećana za približno 80 do 100 %. Pri istodobnoj primjeni jakih inhibitora enzima CYP2C9 potrebno je stoga razmotriti smanjenje doze ibuprofena, pogotovo kad se visoka doza ibuprofena primjenjuje uz vorikonazol i flukonazol.

Sulfonilureje

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati djelovanje sulfonilureja. U bolesnika koji su istodobno sa sulfonilurejama uzimali ibuprofen u rijetkim je slučajevima zabilježena hipoglikemija.

Kolestiramin

Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može smanjiti apsorpciju ibuprofena u probavnom sustavu. Klinički značaj, međutim, nije poznat.

Aminoglikozidi

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

Biljni ekstrakti

Uzimanje ginkga bilobe uz nesteroidne protuupalne lijekove može povećati rizik od krvarenja.

Mifepriston

Budući da nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu, inhibiraju sintezu prostaglandina, teorijski može doći do smanjenja djelotvornosti lijeka. Malobrojni dokazi upućuju na to da primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova istoga dana kada se primjenjuje i prostaglandin nema negativnog utjecaja na djelovanje mifepristona ili prostaglandina na sazrijevanje cerviksa ni kontraktilnost maternice te ne smanjuje kliničku djelotvornost medikamentoznog prekida trudnoće.

Mifamurtid

Visoke doze nesteroidnih protuupalnih lijekova mogu smanjiti djelovanje mifamurtida.

Nicorandil

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.

Pemetreksed (u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega)

Rizik od povećane toksičnosti pemetrekseda (smanjen bubrežni klirens zbog NSAIL). Potrebno je provoditi biološki nadzor bubrežne funkcije.

Kobimetinib

Povećan rizik od krvarenja. Potrebno je kliničko praćenje.

Tenofovirdizoproksil

Rizik od povećane nefrotoksičnosti tenofovira, posebno kod primjene visokih doza protuupalnih lijekova ili prisutnosti rizičnih faktora za oštećenje funkcije bubrega. Ako je ta kombinacija primjenjena, potrebno je pratiti bubrežnu funkciju.

Deferasiroks

Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja.

Pentoksifilin

Povećan rizik od krvarenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/ploda. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Vjeruje se da rizik raste s povećanjem doze i trajanjem terapije. Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina izaziva u životinja povećani predimplantacijski i postimplantacijski gubitak ploda i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, u životinja koje su tijekom organogeneze dobivale inhibitore sinteze

prostaglandina, zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen se ne smije primijeniti ako to nije nužno. Ako ibuprofen uzimaju žene koje pokušavaju začeti ili žene u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu plod izložiti sljedećem:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem ductusa arteriosusa i plućnom hipertenzijom).
- disfunkciji bubrega, koja može rezultirati zatajivanjem bubrega s oligohidroamnionom.

Inhibitori sinteze prostaglandina majku i novorođenče na kraju trudnoće mogu izložiti sljedećem:

- mogućem produljenju vremena krvarenja.
- inhibiciji kontrakcija maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Ibuprofen je stoga kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće.

Dojenje

Pri malobrojnim dosadašnjim ispitivanjima u majčinu je mlijeku pronađena je vrlo niska koncentracija ibuprofena. Ibuprofen se ne preporučuje dojiljama.

Plodnost

Postoje neki dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu i time sintezu prostaglandina mogu izazvati oštećenje plodnosti u žena djelovanjem na ovulaciju. Takvo je stanje reverzibilno s prekidom liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena ibuprofena može utjecati na bolesnikovo vrijeme reakcije. To je potrebno uzeti u obzir u slučajevima u kojima je potrebna puna pozornost, npr. prilikom upravljanja automobilom ili rukovanja strojevima. To se u velikoj mjeri odnosi na kombinaciju s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Sljedeće nuspojave koje se mogu povezati s ibuprofenom prikazane su prema konvencijama učestalosti i prema klasifikaciji organskih sustava medicinskog rječnika za regulatorne aktivnosti MedDRA. Skupine učestalosti klasificirane su prema sljedećim konvencijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	manje često	rinitis
	rijetko	aseptički meningitis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija (prvi znakovi: vrućica, grlobolja, površinske ranice u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, krvarenja i

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
		modrice nepoznatog uzroka)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	preosjetljivost
	rijetko	anafilaktička reakcija (mogući simptomi: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ili težak šok)
Psihijatrijski poremećaji	manje često	nesanica, tjeskoba
	rijetko	depresija, konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja, omaglica
	manje često	parestezija, somnolencija
	rijetko	optički neuritis
Poremećaji oka	manje često	poremećaj vida
	rijetko	toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	manje često	narušen sluh, tinitus, vrtoglavica
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	manje često	astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	često	dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, krvarenje u probavnom sustavu
	manje često	gastritis, duodenalni vried, vried na želucu, ulceracije u ustima, perforacija u probavnom sustavu
	vrlo rijetko	pankreatitis
	Nepoznato	pogoršanje kolitisa i Chronove bolesti
Poremećaji jetre i žuči	manje često	hepatitis, žutica, abnormalna funkcija jetre
	vrlo rijetko	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
	manje često	koprivnjača, svrbež, purpura, angioedem, fotosenzitivna reakcija
	vrlo rijetko	teži oblici reakcija na koži (npr. multififormni eritem, bulozne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	nepoznato	reakcija preosjetljivosti na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom ili sindrom preosjetljivosti), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	različiti oblici nefrotoksičnosti, npr. tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega

Klasifikacija organskog sustava	Učestalost	Nuspojava
	vrlo rijetko	akutno zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor
	rijetko	edem
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	vrlo rijetko	hipertenzija

Obrazac pojave štetnih događaja koji su zabilježeni za ibuprofen sličan je onome za druge nesteroidne protuupalne lijekove.

Poremećaji probavnog sustava

Najčešće zabilježene nuspojave odnose se na probavni sustav. Uz primjenu ibuprofena prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, krvarenje u probavnom sustavu te egzacerbacija kolitisa i Chronove bolesti. Nešto su rjeđe zabilježeni gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca te perforacija u probavnom sustavu.

Uz primjenu suspenzije ili granula ibuprofena moguća je prolazna pojava žarenja u ustima ili grlu.

Poremećaji imunološkog sustava

Uz liječenje ibuprofenom zabilježene su reakcije preosjetljivosti. To mogu biti (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksa, (b) reakcije dišnog sustava uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju ili (c) različiti poremećaji kože, kao što su razni osipi, svrbež, koprivnjača, purpura, angioedem i vrlo rijetko multififormni eritem te bulozne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).

Infekcije i infestacije

Opisana je i egzacerbacija upala povezanih s infekcijama kože (npr. pojava nekroznog fasciitisa) istodobna s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ako se tijekom primjene ibuprofena pojave znakovi infekcije ili se infekcija pogorša, bolesniku se preporučuje da se bez odgađanja javi liječniku.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U iznimnim slučajevima do teških infekcija kože i komplikacija na mekom tkivu može doći tijekom zaraze varicelom (vidjeti dio 'Infekcije i infestacije' i dio 4.4).

Srčani i krvožilni poremećaji

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, posebice u visokoj dozi (2400 mg/ dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom nastanka arterijskih trombotičkih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

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

Toksičnost

Pri dozama manjim od 100 mg/kg ni u djece ni u odraslih nisu zabilježeni znakovi i simptomi toksičnosti. U nekim je slučajevima, međutim, potrebno provesti suportivnu terapiju. U djece su primijećeni znakovi i simptomi toksičnosti nakon uzimanja doze od 400 mg/kg i veće.

Simptomi

Kod većine bolesnika koji uzmu značajnu količinu ibuprofena simptomi će se pojaviti za 4 do 6 sati. Najčešće prijavljeni simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, letargiju i omamljenost. Među učinke na središnji živčani sustav ubrajaju se glavobolja, tinitus, omaglica, konvulzije i gubitak svijesti. U rijetkim su slučajevima zabilježeni nistagmus, metabolička acidoza, hipotermija, učinci na funkciju bubrega, krvarenje u probavnom sustavu, koma, apneja te depresija središnjeg živčanog i dišnog sustava. Prijavljena je i kardiovaskularna toksičnost, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. U slučajevima značajnog predoziranja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Velika predoziranja općenito se dobro podnose kada nisu primijenjeni drugi lijekovi.

Liječenje

Potreban je hitan prijem u bolnicu. Nema specifičnog antidota. Liječenje mora biti simptomatsko i uključivati čišćenje dišnih putova i praćenje srčanih i vitalnih znakove dok se oni ne stabiliziraju. Može se razmotriti oralna primjena aktivnog ugljena ili ispiranje želuca unutar sat vremena od primjene potencijalno toksične doze lijeka. U slučaju pojave učestalih ili produljenih konvulzija, može se dati diazepam ili lorazepam intravenski. Astmu je potrebno liječiti bronhodilatatorima. Najnovije informacije potražite u lokalnom centru za kontrolu otrovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci, derivati propionske kiseline. ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen je derivat propionske kiseline i nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem. Smatra se da terapijski učinci lijeka proizlaze iz njegova inhibicijskog djelovanja na enzim ciklooksigenazu, čime se ostvaruje značajno smanjenje sinteze prostaglandina. Ta svojstva omogućuju simptomatsko ublažavanje upale, boli i vrućice.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da kad se primijene jednokratne doze ibuprofena od 400 mg unutar 8 h prije ili unutar 30 min nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg), primjećuje se smanjeni učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili na agregaciju trombocita. Iako postoji nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline / aspirina ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen je racemična smjesa [+]S- i [-]R-enantiomera.

Nakon primjene, ibuprofenlizin disocira na ibuprofen i lizin. Lizinska sol ibuprofena je bolje topljiva u vodi od ibuprofenske kiseline, što omogućava bržu apsorpciju. Farmakokinetika ibuprofena je linearna u terapijskim dozama.

Apsorpcija

Ibuprofen se brzo apsorbira iz probavnog sustava uz bioraspoloživost od 80 do 90 %. Vršne koncentracije u serumu postižu se jedan do dva sata nakon primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem.

Ispitivanja kojima je obuhvaćen standardni obrok pokazuju da hrana značajno ne utječe na ukupnu bioraspoloživost.

Distribucija

Ibuprofen se opsežno veže na proteine plazme (99 %). Ibuprofen ima mali volumen distribucije, oko 0,12 do 0,2 l/kg u odraslih.

Biotransformacija

Ibuprofen se brzo metabolizira u jetri posredstvom citokroma P450, pretežno putem enzima CYP2C9 i metabolizira se na dva primarna inaktivna metabolita, 2-hidroksiibuprofen i 3-karboksiibuprofen. Nakon unosa lijeka kroz usta malo manje od 90% oralne doze ibuprofena može se naći u urinu kao oksidativni metaboliti i njihovi glukuronski konjugati. Vrlo se malo ibuprofena izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega brzo je i potpuno. Poluvrijeme eliminacije farmaceutskih oblika s trenutnim oslobađanjem jest oko dva sata. Izlučivanje ibuprofena praktički je gotovo 24 sata nakon zadnje doze.

Farmakokinetička svojstva karakteristična za lijek

Vrijeme potrebno da se dosegne vršna koncentracija u plazmi (T_{max}) je znatno kraće za ibuprofenlizin u usporedbi s istovjetnom količinom ibuprofenske kiseline.

Vršna serumska koncentracija postiže se otprilike 35 minuta nakon oralne primjene.

Za pojedinačnu dozu od 200 mg, vršna serumska koncentracija u odraslih je $48,5 \pm 3,4 \mu\text{g/ml}$ za ibuprofenlizin i T_{max} je 0,58 sati za ibuprofenlizin u usporedbi s 1,33 sata za ibuprofensku kiselinu.

Posebne skupine

Starije osobe

Ako ne postoji oštećenje funkcije bubrega, postoje tek male, klinički neznčajne razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju putem urina između mlađih i starijih.

Pedijatrijska populacija

Sistemska izloženost ibuprofenu nakon terapijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine) u djece stare 1 godinu i starije čini se slična onoj u odraslih.

Djeca dobi od 3 mjeseca do 2,5 godine imaju, čini se, viši volumen distribucije (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofena nego djeca dobi od 2,5 do 12 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u plazmi zabilježeno je povećanje (S)-ibuprofena, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom. U bolesnika sa zadnjim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3 % u usporedbi s oko 1% u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati akumulacijom metabolita ibuprofena. Klinički značaj navedenog učinka nije poznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Alkoholna bolest jetre s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije rezultirala značajno promijenjenim farmakokinetičkim parametrima.

U bolesnika s cirozom s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh indeks 6-10) koji su liječeni racemičnim ibuprofenom u prosjeku je opaženo produljenje poluvijeka za 2 puta te je omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) bio znatno niži u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom, što upućuje na smanjenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije primjenjivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična, silificirana
krospovidon (XL 10) (vrsta B)
krospovidon (XL) (vrsta A)
povidon (K-30)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
talk

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E171)
makrogol/PEG 3350
talk

Tinta za označavanje

šelak glazura
izopropilni alkohol
željezov oksid, crni (E172)
n-butanol
propilenglikol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Hladno oblikovani blister

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

PVC/Aclar blister

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

PVC/PE/PVdC-Al blister

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Hladno oblikovani OPA/Al/PVC//Al blister

PVC/Aclar blister

PVC/PE/PVdC-Al blister

Veličina pakiranja: 10, 12, 20

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Ireland Limited,
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13,
Irska

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

HR-H-922117795

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. lipanj 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. travnja 2022.