

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Brufen Effect forte 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.
5 ml oralne suspenzije sadrži 200 mg ibuprofena

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 0,5 mg/ml tekućeg maltitola, 5,32 mg/ml natrija, 5 mg/ml natrijevog benzoata i aroma jagode (s benzilnim alkoholom).
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.
Viskozna suspenzija bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Brufen Effect forte se koristi za kratkotrajno simptomatsko liječenje:

- blage do umjerene boli kao što je zubobolja, glavobolja.
- vrućice.

Brufen Effect forte je namijenjen za primjenu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 godina i starije, tjelesne težine veće od 20 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4)

Potrebna doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Dnevna doza Brufen Effect forte oralne suspenzije je 20 – 30 mg/kg tjelesne težine na dan podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Doze lijeka treba davati svakih 6 do 8 sati između pojedinačnih doza. Ne smije proći manje od 4 sata između pojedinačnih doza.

Tjelesna težina (dob)	Pojedinačna doza	Učestalost	Maksimalna dnevna doza
20 kg - 29 kg (Djeca 6 – 9 godina)	5 ml (200 mg)	3 puta dnevno	15 ml (600 mg)

30 kg - 40 kg (Djeca 10 – 12 godina)	7,5 ml (300 mg)	3 puta dnevno	22,5 ml (900 mg)
>40 kg (Adolescenti > 12 godina i odrasli)	5 ml – 10 ml (200 – 400 mg)	3 do 4 puta dnevno	30 ml (1200 mg)

Trajanje liječenja

Ako je djeci i adolescentima ovaj lijek potreban dulje od 3 dana, ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je obratiti se liječniku.

Ako je odraslima ovaj lijek potreban dulje od 3 dana u slučaju vrućice ili dulje od 5 dana za liječenje boli, ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je obratiti se liječniku.

Stariji bolesnici:

Nije potrebna prilagodba doze, osim kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre kada je potrebno individualno prilagoditi dozu. Potreban je oprez i praćenje kod ove skupine bolesnika (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2.):

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (za bolesnike s teškim zatajenjem bubrega, vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 5.2.):

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (za bolesnike s teškim zatajenjem jetre, vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija:

Brufen Effect forte se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 20 kg.

Način primjene

Za oralnu primjenu i samo za kratkotrajnu uporabu.

Pakiranje sadrži štrcaljku za usta za oralnu primjenu oralne suspenzije Brufen Effect forte. Štrcaljka za usta je građirana po 0,25 ml do ukupno 5 ml.

5 ml oralne suspenzije sadrži 200 mg ibuprofena.

Bočica se mora snažno protresti prije uporabe.

Oralna suspenzija se može uzeti bez obzira na obroke. U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzeti Brufen Effect forte s hranom.

Može se pojaviti prolazni osjećaj pečenja u ustima ili grlu.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U anamnezi reakcija preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline (ASK), ibuprofena ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Nerazjašnjeni hematopoetski poremećaji.
- Aktivni peptički vrijed ili krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, odnosno u anamnezi recidivirajući peptički vrijed ili krvarenje iz gastrointestinalnog sustava (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4).
- U anamnezi krvarenje iz gastrointestinalnog sustava ili perforacija, koji su povezani s prethodnim liječenjem NSAIL lijekovima.
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.
- Teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.)

- Teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4.)
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te u nastavku gastrointestinalne i krvožilne učinke).

Tijekom produljene primjene analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povišenim dozama lijeka.

Tijekom istodobne primjene alkohola, nuspojave povezane s djelatnom tvari, posebice one povezane s gastrointestinalnim sustavom ili središnjim živčanim sustavom, mogu se povećati prilikom uzimanja NSAIL lijekova.

Potreban je oprez kod bolesnika:

- s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca jer su zabilježeni slučajevi zadržavanja tekućine i edemi povezani s terapijom NSAIL lijekovima (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.),
- s oštećenjem bubrega jer se funkcija bubrega može dodatno pogoršati (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.),
- s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.),
- koji su neposredno bili podvrgnuti većem operativnom zahvatu,
- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL lijekove, osobito krvarenja i perforacija u gastrointestinalnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod. Kod starijih osoba povećan je rizik od posljedica nuspojava.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u gastrointestinalnom sustavu:

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Brufen Effect forte oralne suspenzije s drugim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika nastanka vrijeda ili krvarenja.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o peptičkom vrijedu i drugim oboljenjima gastrointestinalnog sustava (npr. ulcerozni kolitis, ili Crohnova bolest) prilikom primjene NSAIL lijekova budući da je moguća egzacerbacija tih bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u gastrointestinalnom sustavu prijavljeni su za sve NSAIL i mogući su bilo kada tijekom njihove primjene. Te nuspojave mogu imati i smrtni ishod i mogu se javiti s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim gastrointestinalnim događajima.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u gastrointestinalnom sustavu je povećan s većim dozama NSAIL lijekova, u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u gastrointestinalnom sustavu (vidjeti u nastavku i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na gastrointestinalni sustav (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da prijave zdravstvenom radniku svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz gastrointestinalnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko tijekom primjene Brufen Effect forte oralne suspenzije dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez (razgovor s liječnikom ili ljekarnikom) prije početka liječenja u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajenju srca, budući da je pri primjeni NSAIL lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine, hipertenzija i nastanak edema.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih 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 trombotičnih 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 dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Učinci na bubrege

Treba biti oprezan prilikom davanja ibuprofena bolesnicima sa značajnom dehidracijom, posebno kod djece, adolescenata i starijih jer postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega.

Kao i kod primjene drugih NSAIL, dugotrajna primjena ibuprofena može rezultirati renalnom papilarnom nekrozom i drugim patološkim promjenama bubrega. Renalna toksičnost primijećena je i u bolesnika u kojih prostaglandini u bubregu imaju kompenzatornu ulogu u održavanju normalne perfuzije bubrega. U tih bolesnika primjena NSAIL može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi, te time i smanjenje perfuzije bubrega što može dovesti do zatajenja bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom su oni s poremećenom funkcijom bubrega, srčanim zatajenjem, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore te stariji bolesnici. Bolesnici se obično oporave nakon prekida liječenja NSAIL lijekovima.

Općenito govoreći, uobičajeno uzimanje analgetika, posebice kombinacija od nekoliko djelatnih tvari koje služe uklanjanju boli, može općenito dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija). Rizik može biti povećan uslijed fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidracijom.

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenjem funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez pri primjeni Brufen Effect forte oralne suspenzije u bolesnika koji pate od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu, kronični rinitis ili alergijske bolesti, stoga što ibuprofen u tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam, urtikariju ili angioedem.

Dermatološki učinci

Teške kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom), bile su vrlo rijetko povezane s primjenom NSAIL lijekova (vidjeti dio 4.8.). Čini se kako je najveći rizik pojave ovih reakcija na početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca primjene. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje Brufen Effect forte potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti.

Infekcije i infestacije

Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas, uloga NSAIL lijekova u pogoršanju tih infekcija se ne može isključiti. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu lijeka Brufen Effect forte u slučaju oboljenja od vodenih kozica (vidjeti dio 4.8).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Brufen Effect forte 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 varičelama. Kada se Brufen Effect forte primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Alergijske reakcije

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabilježene su rijetko. Liječenje se mora prekinuti na prvi znak reakcije preosjetljivosti nakon primjene/uzimanja ibuprofena. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

U bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije na ostale tvari može postojati povišeni rizik od pojave reakcija preosjetljivosti prilikom primjene ibuprofena.

U bolesnika koji pate od peludne groznice, imaju nazalne polipe, ili kroničnu opstruktivnu respiratornu bolest postoji povišeni rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se pojaviti kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Učinci na jetru

Potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Hematološki učinci

Ibuprofen, djelatna tvar u lijeku Brufen Effect forte, može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita). Stoga je nužno pažljivo nadzirati bolesnike s poremećajem zgrušavanja krvi.

Aseptički meningitis

U rijetkim slučajevima primijećen je aseptički meningitis u bolesnika liječenih ibuprofenom. Iako se to češće dešava u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i odgovarajućim bolestima vezivnog tkiva, slični su slučajevi primijećeni u bolesnika bez podležeće kronične bolesti.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži maltitol, tekući. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 6,02 mg natrija u 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 30,1 mg natrija u 5 ml, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijevog benzoata u 1 ml, što odgovara 1 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži 5 mg natrijevog benzoata u jednoj dozi, što odgovara 1 mg/ml.

Ovaj lijek sadrži aromu jagode s 0.0001652 mg benzilnog alkohola u 1 ml, što odgovara 0,0001652 mg/1 ml.

Ovaj lijek sadrži aromu jagode s 0,000826 mg benzilnog alkohola u svakoj dozi, što odgovara 0,000826 mg/5 ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije. Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju neki od sljedećih lijekova jer su u nekih bolesnika zabilježene interakcije:

Istodobna primjena ibuprofena i:	Mogući učinci:
<i>Drugi NSAIL, uključujući salicilate i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2</i>	Kao rezultat sinergističkog učinka, istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može povećati rizik od razvoja nuspojava. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena i drugih NSAIL-a (vidjeti dio 4.4.).
<i>Srčani glikozidi</i>	NSAIL mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi. Provjera razine digoksina u pravilu nije obavezna ukoliko se lijek ispravno primijenjuje (najduže tijekom 3 dana).
<i>Kortikosteroidi</i>	Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena i kortikosteroida jer oni mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u gastrointestinalnom sustavu (ulceracije ili krvarenja iz gastrointestinalnog sustava) (vidjeti dio 4.3 i 4.4.).
<i>Antikoagulansi</i>	NSAIL mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.). U slučaju istodobne primjene preporučuje se praćenje koagulograma.
<i>Antitrombotici (npr. klopidogrel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)</i>	Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja s NSAIL (vidjeti dio 4.4.).
<i>Acetilsalicilatna kiselina</i>	Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava. Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. 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.).
<i>Litij</i>	Postoje dokazi o mogućem povećanju razine litija u plazmi tijekom istodobne primjene. Provjera razine litija u serumu u pravilu nije obavezna ukoliko se lijek ispravno primijenjuje (najduže tijekom 3 dana).
<i>Diuretici, ACE</i>	NSAIL mogu smanjiti učinak antihipertenziva kao što su ACE inhibitori,

<i>inhibitori, beta-blokatori i blokatori angiotenzin-II-receptora</i>	<p>blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori i diuretici. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom), istodobna primjena ACE inhibitora, beta blokatora ili antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega. To je često reverzibilno. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti upućeni da unose dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti povremeno praćenje vrijednosti pokazatelja bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja.</p> <p>Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje razina kalija.</p>
<i>Metotreksat</i>	<p>Postoje dokazi o mogućem povećanju razine metotreksata u plazmi. NSAIL mogu inhibirati tubularnu sekreciju metotreksata i smanjiti klirens metotreksata. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata te povećanja njegovog toksičnog učinka. Stoga se mora izbjegavati istodobna primjena NSAIL lijekova i visokih doza metotreksata. Također se mora uzeti u obzir mogući rizik interakcija pri primjeni niskih doza metotreksata, pogotovo u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.</p>
<i>Ciklosporin</i>	<p>Povećan rizik nefrotoksičnosti učinka uz NSAIL lijekove. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.</p>
<i>Takrolimus</i>	<p>Moguće povećanje rizika nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuju s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.</p>
<i>Zidovudin</i>	<p>Povećanje rizika hematološke toksičnosti kada se NSAIL primjenjuju sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koji su istodobno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.</p>
<i>Kinolonski antibiotici</i>	<p>Podaci dobiveni na životinjama ukazuju na povećan rizik kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istodobnoj primjeni NSAIL lijekova. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAIL i kinolone mogu imati povećan rizik pojave konvulzija.</p>
<i>CYP2C9 inhibitori</i>	<p>Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povisiti izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povišena za oko 80 – 100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno daje potentan inhibitor CYP2C9, pogotovo kada se daju visoke doze ibuprofena zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.</p>
<i>Sulfonilurea</i>	<p>Klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL-a i oralnih antidijabetika (sulfonilureja). Iako do danas nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureje, preporučuje se provjera razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni.</p>
<i>Kolestiramin</i>	<p>Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može odgoditi i smanjiti (25 %) apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Lijekove treba uzimati s nekoliko sati razmaka.</p>
<i>Aminoglikozidi</i>	<p>NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.</p>

<i>Biljni preparati</i>	Ginkgo biloba može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAR lijekova.
<i>Mifepriston</i>	Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti lijeka zbog antiprostaglandinskog djelovanja NSAR-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni podaci pokazuju da istodobna primjena NSAR-a na dan primjene prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na širenje i otvaranje cerviksa i kontraktilnost uterusa te ne smanjuje klinički učinak na medicinski prekid trudnoće.
<i>Alkohol</i>	Mora se izbjegavati primjena ibuprofena u kroničnih alkoholičara (14 do 20 pića tjedno ili više) zbog povećanog rizika od značajnih nuspojava gastrointestinalnog sustava, uključujući krvarenje.
<i>Fenitoin</i>	Istodobna primjena ibuprofena može povisiti serumske koncentracije fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna pri pravilnoj primjeni (najduže tijekom 3 dana).
<i>Probenecid i sulfinpirazon</i>	Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
<i>Baklofen</i>	Nakon početka liječenja ibuprofenom može se razviti toksičnost baklofena.
<i>Ritonavir</i>	Ritonavir može povisiti koncentracije NSAID u plazmi.
<i>Kaptopril</i>	Eksperimentalna ispitivanja ukazuju na to da ibuprofen inhibira učinak kaptoprila na izlučivanje natrija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik kardiovaskularnih malformacija je s manje od 1% povećan na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

Kod životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina su veći gubitak ploda i prije i poslije njegove implantacije u stijenku maternice te povećanje embrio/fetalne smrtnosti. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogenetičkog razdoblja.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ibuprofen se ne smije primijeniti osim ako nije nužno. Ukoliko se ibuprofen primjenjuje kod žena koje pokušavaju začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je davati najmanju dozu kroz najkraći mogući period.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom)
- bubrežnoj disfunkciji, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidroamnionom.

Na kraju trudnoće inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče sljedećem:

- mogućem produženju vremena krvarenja, antitrombotski učinak koji se može javiti čak i u niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Trudovi i porod

Za vrijeme trudova i tijekom poroda ne preporuča se davanje ibuprofena. Početak trudova može se odgoditi i produžiti njihovo trajanje sa sklonošću jakom krvarenju i kod majke i kod djeteta.

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti se mogu pojaviti u majčinom mlijeku u niskim koncentracijama. Budući da do danas nisu poznati štetni učinci za dojenčad, prekid dojenja obično nije potreban kod kratkotrajne primjene ibuprofena u preporučenim dozama za liječenje boli i vrućice (vidjeti dio 4.2.).

Plodnost

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu smanjiti plodnost žena djelovanjem na ovulaciju. Učinak je reverzibilan po prekidu uzimanja lijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Primjena ibuprofena može utjecati na vrijeme reakcije bolesnika. Zabilježeni su omaglica, umor, pospanost i smetnje vida pri primjeni ibuprofena (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima bolesnici ne smiju voziti ili upravljati strojevima. Ovo treba uzeti u obzir kod obavljanja aktivnosti kod kojih je potrebna pojačana budnost, npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima. Ovo vrijedi u većoj mjeri kada se ibuprofen koristi u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava: Najčešće zapažene nuspojave NSAIL lijekova su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti: mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, krvarenje u gastrointestinalnom sustavu, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Manje često je zabilježena pojava gastritisa, želučanog vrieda ili vrieda na dvanaesniku te gastrointestinalna perforacija. Bolesnika treba uputiti da smjesta prekine primjenu lijeka i obrati se liječniku ako se javi jaka bol u gornjem dijelu abdomena, melena ili hematemeza.

Može se pojaviti prolazni osjećaj pečenja u ustima ili grlu.

Poremećaji imunološkog sustava: Zapažene su reakcije preosjetljivosti na ibuprofen. Ove se reakcije mogu očitovati kao: (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, (b) reakcije dišnog sustava koje obuhvaćaju astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili (c) raznovrsne promjene kože, uključujući razne vrste osipa, svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem, a vrlo rijetko multififormni eritem te bulozne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).

Bolesnika treba uputiti da u slučaju pojave nekog od simptoma reakcija preosjetljivosti, koji se mogu pojaviti čak i kod prve primjene, smjesta obavijesti liječnika i prestane uzimati Brufen Effect Forte te odmah potraži liječničku pomoć.

Infekcije i infestacije: Zabilježene su egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fascitisa) u podudarnosti s primjenom NSAIL-a. Ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene ibuprofena, bolesnika treba uputiti da se odmah javi liječniku. Treba ustanoviti postoji li indikacija za primjenu antiinfektivne/antibiotske terapije.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U iznimnim slučajevima može doći do pojave teških komplikacija infekcija kože i mekih tkiva za vrijeme vodenih kozica (vidjeti također "Infekcije i infestacije" i dio 4.4.).

Srčani i krvožilni poremećaji: Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.). Zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca povezani s primjenom NSAIL-a.

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s ibuprofenom navedene su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko

($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Rinitis
	Rijetko	Aseptički meningitis (vidjeti dio 4.4.)
	Vrlo rijetko	Egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fascitisa) Pojava teških komplikacija infekcija kože i mekih tkiva za vrijeme vodenih kozica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i hemolitička anemija). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski čirevi u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjeno krvarenje i modrice.
Poremećaji imunološkog sustava:	Manje često	Preosjetljivost
	Rijetko	Anafilaktična reakcija. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija do razine životno ugrožavajućeg šoka. Pogoršanje astme.
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nesanica, anksioznost
	Rijetko	Depresija, stanje zbunjenosti
	Vrlo rijetko	Psihotične reakcije
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, omaglica
	Manje često	Parestezija, somnolencija, agitacija, razdražljivost
	Rijetko	Optički neuritis
Poremećaji oka	Manje često	Smanjenje funkcije vida
	Rijetko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Smetnje sluha, tinitus, vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, infarkt miokarda, palpitacije (vidjeti dio 4.4.)
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dispepsija, žgaravica, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, nadutost, proljev, zatvor, melena, hemameteza, krvarenje u probavnom sustava
	Manje često	Vrijed na želucu, vrijed na dvanaesniku, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sustavu. Ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Chronove bolesti, gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, pankreatitis, nastanak intestinalnih striktura poput dijafragme
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Ozljeda jetre

	Vrlo rijetko	Oštećenje jetre, osobito pri dugotrajnoj primjeni, zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, svrbež, purpura, angioedem, fotosenzitivnost
	Vrlo rijetko	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, bulozne dermatoze (reakcije) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, alopecija.
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega. Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (osobito kod dugotrajne primjene) povezani s povišenom urejom u serumu.
Pretrage	Rijetko	Snižene razine hemoglobina
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Edemi, naročito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Znakovi i simptomi toksičnosti nisu zabilježeni kod doza manjih od 100 mg/kg kod djece ili odraslih. Ipak, potporne mjere mogu biti potrebne u nekim slučajevima. Kod djece je zabilježeno da se znakovi i simptomi otrovanja manifestiraju nakon uzimanja 400 mg/kg ili više. U odraslih je odgovor na dozu manje jasan.

Simptomi predoziranja

Kod većine bolesnika koji su uzeli značajne količine ibuprofena simptomi će se pokazati kroz 4-6 sati. Simptomi predoziranja uključuju bol u abdomenu, mučninu, povraćanje i rjeđe proljev. Mogući su i nistagmus, zamagljen vid, tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. Kod težih otrovanja, toksičnost je bila vidljiva u središnjem živčanom sustavu, manifestirajući se kao vrtoglavica, omaglica, omamljenost, letargija, ponekad ekscitiranost i dezorijentacija, gubitak svijesti ili koma. Ponekad se kod bolesnika razviju konvulzije.

Prilikom ozbiljnog predoziranja, može se pojaviti metabolička acidoza. Mogu se pojaviti hipotermija i hiperkalemija i protrombinsko vrijeme/INR može biti produženo, vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutnog zatajenja bubrega, oštećenja jetre, apneje, respiratorne depresije i cijanoze. Zabilježena je kardiovaskularna toksičnost uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. Kod astmatičara može doći do pogoršanja astme.

Terapijske mjere kod predoziranja

Nema specifičnog antidota kod predoziranja ibuprofenom.

Bolesnike treba liječiti simptomatski ovisno o potrebi. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. Ukoliko je potrebno treba

korigirati ravnotežu elektrolita. Za najnovije informacije, potrebno je obratiti se lokalnom centru za kontrolu otrovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci; Derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek koji se pokazao učinkovitim u uobičajenim životinjskim modelima upale putem inhibicije sinteze prostaglandina. U ljudi, ibuprofen smanjuje bol uzrokovanu upalom, oticanje i vrućicu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička učinkovitost ibuprofena dokazana je kod simptomatskog liječenja blagih do umjerenih bolova kao što su zubobolja i glavobolja te kod simptomatskog liječenja vrućice.

Analgetska doza za djecu je 7 do 10 mg/kg po dozi s maksimalnom dozom od 30 mg/kg/dan. Brufen Effect forte sadrži ibuprofen koji je u otvorenoj studiji pokazao početak antipiretičkog djelovanja nakon 15 minuta i smanjenje vrućice kod djece u trajanju do 8 sati.

Ekperimentalni 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 je zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje trombotsana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene, ibuprofen se već djelomično apsorbira u želucu, a zatim potpuno u tankom crijevu.

Distribucija

Vezanje za proteine plazme iznosi oko 99%.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija), farmakološki neaktivni metaboliti se u potpunosti izlučuju, uglavnom putem bubrega (90%), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije u zdravih pojedinaca i onih s bolesti jetre i bubrega iznosi 1,8 – 3,5 sati.

Posebne populacije

Djeca

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja na djeci. Literaturni podaci potvrđuju da se apsorpcija, metabolizam i eliminacija ibuprofena u djece odvija na isti način kao kod odraslih.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom na to da se ibuprofen i njegovi metaboliti primarno izlučuju putem bubrega, kod bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega vidljiva je promijenjena farmakokinetika lijeka. U bolesnika

s oštećenjem funkcije bubrega zabilježeni su smanjeno vezanje proteina, povećane razine ukupnog ibuprofena i slobodnog (S)-ibuprofena u plazmi, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravom kontrolom.

U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi, srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s 1% u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati nakupljanje metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka je nepoznat. 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. Bolest jetre može promijeniti dispozicijsku kinetiku ibuprofena.

U bolesnika sa cirozom s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh indeks 6-10) u prosjeku je opaženo produljenje poluvijeka za 2 puta te je omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) bio znatno niži u usporedbi sa zdravom kontrolom što upućuje na smanjenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama uočena je subkronična i kronična toksičnost ibuprofena uglavnom u vidu lezija i ulceracija u probavnom sustavu.

In vitro i *in vivo* ispitivanja nisu dala klinički značajan dokaz o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na miševima i štakorima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima ibuprofena.

Ibuprofen inhibira ovulaciju u kunića i ometa implantaciju u različitim životinja (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja u štakora i kunića pokazuju da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Pri dozama toksičnim za majku, u potomstvu štakora zapažena je povećana učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev benzoat (E211)

Citratna kiselina, bezvodna

Natrijev citrat

Saharinnatrij

Natrijev klorid

Hipromeloza

Ksantanska guma

Maltitol, tekući

Glicerol

Taumat (E957)

Aroma jagode (prirodne arome, kukuruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520) i benzilni alkohol)

Voda, pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilen tetraftalatna (PET) smeđa boca od 30 ml, 100 ml i 150 ml sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i čepom od polietilena niske gustoće.

Lijek je dostupan sa štrcaljkom za usta od 5 ml koja ima klip od polietilena visoke gustoće i polipropilensko tijelo.

Štrcaljka za usta je građirana po 0,25 ml do ukupno 5 ml.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Dobro promućkati prije primjene.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.
Koranska 2
10000 Zagreb

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

HR-H-330150785

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.05.2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06. srpnja 2022.