

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Dalsy forte 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: 0,5 mg/ml tekućeg maltitola, 5,32 mg/ml natrija, 1 mg/ml natrijevog benzoata i aromu 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

Dalsy forte se koristi za kratkotrajno simptomatsko liječenje:

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

Dalsy forte je namijenjen za primjenu u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 1 godine i starije, tjelesne težine veće od 10 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).

Doziranje treba prilagoditi dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Djeca

Dnevna doza Dalsy forte oralne suspenzije je 20 – 30 mg/kg tjelesne težine podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Doze lijeka treba davati svakih 6 do 8 sati između pojedinačnih doza. Razmak između pojedinačnih doza ne smije biti manji od 4 sata.

Tjelesna težina (dob)	Pojedinačna doza	Učestalost	Ukupna dnevna doza
10 kg – 15 kg (1 – 3 godine)	2,5 ml (100 mg)	3 puta dnevno	7,5 ml (300 mg)

16 kg – 19 kg (4 – 5 godina)	3,75 ml (150 mg)	3 puta dnevno	11,25 ml (450 mg)
20 kg - 29 kg (6 – 9 godina)	5 ml (200 mg)	3 puta dnevno	15 ml (600 mg)
30 kg - 40 kg (10 – 12 godina)	7,5 ml (300 mg)	3 puta dnevno	22,5 ml (900 mg)

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

Uobičajena doza je 400 mg 3 puta na dan (do 1200 mg na dan). U teškim i akutnim stanjima doza se može povećati na maksimalno 2400 mg na dan u podijeljenim dozama.

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 obzirom da su skloniji nuspojavama (vidjeti dio 4.4.).

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:

Dalsy forte nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 1 godine ili tjelesne težine manje od 10 kg.

Način primjene

Za oralnu primjenu. Pakiranje sadrži štrcaljku za usta za primjenu oralne suspenzije Dalsy forte. Štrcaljka za usta je graduirana po 0,25 ml do ukupno 5 ml.

Bočica se mora snažno protresti prije uporabe.

Oralna suspenzija se može uzeti bez obzira na obroke. U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzeti Dalsy 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).
- Aktivni peptički vried ili krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, odnosno u anamnezi recidivirajući peptički vried ili krvarenje iz gastrointestinalnog sustava (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- U anamnezi krvarenje iz gastrointestinalnog sustava ili perforacija, koji su povezani s prethodnim liječenjem NSAIL lijekovima.
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV), teško zatajenje jetre, teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4.)
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.
- Nerazjašnjeni hematopoetski poremećaji.
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće.

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 veće operativnom zahvatu
- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)

Pri produljenom uzimanju lijeka Dalsy forte, potrebno je redovno praćenje enzima jetre, funkcije bubrega i krvne slike.

Starije osobe:

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL lijekova, 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 uporabu Dalsy forte s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika nastanka vrieda ili krvarenja pri višim dozama NSAIL (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o peptičkom vriedu 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 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 vriedu (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 protonske 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. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

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

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez 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 (vidjeti dio 4.8.).

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. \leq 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).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih lijekom Dalsy forte. Kounisov sindrom je definiran kao kardiovaskularni simptomi koji su posljedica alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, a potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Učinci na bubrege

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

Kao i kod primjene drugih NSAIL-a, 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-a 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. Simptomi su obično reverzibilni nakon prekida terapije NSAIL-ima.

Općenito govoreći, uobičajeno uzimanje analgetika, posebice kombinacija od nekoliko djelatnih tvari koje služe uklanjanju boli, može 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.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće trajanje uz kontroliranje funkcije bubrega, posebno u bolesnika na dugotrajnoj terapiji (vidjeti dio 4.3.).

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez pri primjeni lijeka Dalsy forte u bolesnika koji boluju od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu, kronični rinitis ili alergijske bolesti, stoga što ibuprofen u tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam, urtikariju ili angioedem.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s primjenom ibuprofena (vidjeti dio 4.8.). Većina ovih reakcija pojavila se unutar prvog mjeseca.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu ibuprofena i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Infekcije i infestacije

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

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Dalsy 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 Dalsy 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 nalazne 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 Dalsy 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 događa u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i povezanim 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 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. Ne treba koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako je to preporučio liječnik ili ljekarnik. 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 dva ili više NSAIL-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. 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. Preporučuje se praćenje serumskih razina digoksina.
<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. Potrebna je provjera razine litija u serumu.
<i>Diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i blokatori angiotenzin II receptora</i>	NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva kao što su ACE inhibitori, 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 mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti upućeni da unose dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti povremeno praćenje pokazatelja bubrežne funkcije nakon započinjanja kombiniranog liječenja. Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje razina kalija.
<i>Metotreksat</i>	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.

<i>Ciklosporin</i>	Povećan rizik nefrotoksičnosti uz NSAIL lijekove. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.
<i>Takrolimus</i>	Moguće povećanje rizika nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuju s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega..
<i>Zidovudin</i>	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.
<i>Kinolonski antibiotici</i>	Podaci dobiveni na životinjama ukazuju na povećan rizik od kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istodobnoj primjeni NSAIL lijekova. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAIL i kinolone mogu imati povećan rizik pojave konvulzija.
<i>CYP2C9 inhibitori</i>	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.
<i>Sulfonilureja</i>	Klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL-a i oralnih antidijetika (sulfonilureja). Iako do danas nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureje, preporučuje se provjera razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni.
<i>Kolestiramin</i>	Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može odgoditi i smanjiti (25 %) apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Lijekove treba uzimati s nekoliko sati razmaka.
<i>Aminoglikozidi</i>	NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.
<i>Biljni preparati</i>	Ginkgo biloba može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAIL lijekova.
<i>Mifepriston</i>	Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti lijeka zbog antiprostaglandinskog djelovanja NSAIL-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni podaci pokazuju da istodobna primjena NSAIL-a na dan primjene prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na širenje i otvaranje cerviksa i kontraktinost 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. Provjera razine fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna pri pravilnoj primjeni (najduže tijekom 3 dana).
<i>Probenecid i sulfipirazon:</i>	Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfipirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
<i>Baklofen</i>	Nakon početka liječenja ibuprofenom može se razviti toksičnost baklofena.
<i>Ritonavir</i>	Ritonavir može povisiti koncentracije NSAIL 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. Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena Dalsy forte može uzrokovati oligohidramnion uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosusa* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se ibuprofen ne smije uzimati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće osim ako nije prijeko potrebno. Ako ibuprofen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja Dalsy forte tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženja *ductus arteriosusa*. Ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosusa*, potrebno je prekinuti liječenje Dalsy forte oralnom suspenzijom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosusa* i plućna hipertenzija)
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinku inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

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

Prijavljene nuspojave slične su kao za ostale NSAIL.

Poremećaji probavnog sustava: Najčešće zapažene nuspojave NSAIL lijekova su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se javiti: mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, 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.

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 multiformni eritem te bulozne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).

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. Kod dugotrajne terapije, potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.

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	Egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (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.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
	Rijetko	Anafilaktična reakcija. Pogoršanje astme.
Psihijatrijski	Manje često	Insomnija, anksioznost

poremećaji	Rijetko	Depresija, stanje konfuzije
	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	Oštećenje sluha, tinitus, vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.)
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dispepsija, bolovi u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija, proljev, konstipacija, melena, hemameteza, krvarenje u gastrointestinalnom sustavu
	Manje često	Vrijed na želucu, vrijed na dvanaesniku, perforacije u probavnom sustavu, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove 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, pruritus, purpura, angioedem, fotosenzibilnost
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija.
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizirana egzantematозна 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 ispoljiti kroz 4-6 sati. Simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, bolove u abdomenu, 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, Derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) koji se pokazao učinkovitim u konvencionalnim ispitivanjima na 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 djelotvornost 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. Dalsy 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.

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 je zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana 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

Vežanje 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.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

In vitro i *in vivo* ispitivanja nisu pružila klinički značajne dokaze mutagenog potencijala ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima ibuprofena. Ibuprofen inhibira ovulaciju u kunića te vodi do poremećaja implantacije kod različitih životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja u štakora i kunića pokazuju da ibuprofen prolazi kroz placentu. Nakon primjene doza koje su toksične za majku, u potomstvu štakora zapažena je povećana incidencija 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 zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Polietilen tereftalatna (PET) smeđa boca od 30 ml, 100 ml, 150 ml i 200 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

Viatrix Hrvatska d.o.o.

Koranska 2

10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-093886315

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 06. srpnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2024.