

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibudolor Direkt 400 mg oralni prašak u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka vrećica sadrži 400 mg ibuprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka vrećica sadrži 1430,0 mg izomalta 720.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Bijeli ili gotovo bijeli oralni prašak s aromom limuna.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko liječenje:

- blagih do umjerenih bolova
- vrućice

Ibudolor Direkt je indiciran u odraslih i adolescenata od 40 kg tjelesne težine (u dobi od 12 godina i stariji).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se temelji na podacima u sljedećoj tablici.

Pojedinačni interval doziranja se određuje prema simptomatologiji i maksimalnoj ukupnoj dnevnoj dozi. Interval ne bi smio biti kraći od 6 sati. Maksimalna preporučena doza se ne smije prekoračiti.

Tjelesna težina (dob)	Jednokratna doza	Maksimalna dnevna doza
≥ 40 kg (adolescenti od 12 godina starosti i odrasli)	400 mg ibuprofena	1200 mg ibuprofena

Ako je u adolescenata ovaj lijek potreban više od 3 dana ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konzultirati liječnika.

Ako je u odraslih ovaj lijek potreban više od 3 dana za liječenje vrućice ili više od 4 dana za liječenje bolova, ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konzultirati liječnika.

Samo za kratkotrajnu uporabu.

Neželjeni učinci mogu se minimalizirati uporabom najniže učinkovite doze kroz najkraće razdoblje

potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nisu potrebne posebne prilagodbe doziranja. Zbog mogućeg profila neželjenih učinaka (vidjeti dio 4.4) preporučuje se posebno praćenje starijih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (za bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)

Nije potrebno smanjivati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (za bolesnike s teškom insuficijencijom jetre vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Ibudolor Direkt je kontraindiciran u adolescenata ispod 40 kg tjelesne težine i u djece mlađe od 12 godina zbog visokog sadržaja djelatne tvari, vidjeti dio 4.3.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Oralni prašak nije potrebno uzeti s tekućinom; prašak se rasprši na jezik i proguta sa slinom. Ovaj lijek se može primijeniti u slučaju kada tekućine nisu dostupne.

U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje lijeka s hranom.

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 ili drugih nesteroidnih antireumatika (NSAIL-a).
- Nejasni krvotvorni poremećaji.
- Aktivni peptički vrijed ili krvarenje, odnosno u anamnezi recidivirajući peptički vrijed ili krvarenje (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- Anamneza krvarenja ili perforacije u probavnom sustavu povezanih s prethodnom primjenom NSAID-a.
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.
- Teško zatajenje jetre ili teško zatajenje bubrega.
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV).
- Teška dehidracija (npr. uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Adolescenti ispod 40 kg tjelesne težine i djeca mlađa od 12 godina

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se minimalizirati uporabom najniže učinkovite doze kroz najkraće razdoblje potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti u nastavku gastrointestinalne i kardiovaskularne učinke).

Oprez je potreban u bolesnika s određenim stanjima, koja se mogu pogoršati:

- sistemski eritemski lupus i miješana bolest vezivnog tkiva – povećani rizik od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8)
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- poremećaji probavnog sustava i kronične upalne crijevne bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) (vidjeti dio 4.8)

- hipertenzija i/ili oštećenje funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3 i 4.8)
- oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3 i 4.8)
- oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.8)
- odmah nakon velikog kirurškog zahvata
- u bolesnika koji su imali alergijske reakcije na ostale tvari postoji povišen rizik od pojave reakcija preosjetljivosti prilikom primjene ibuprofena
- u bolesnika koji pate od peludne groznice, imaju nazalne polipe ili kroničnu opstruktivnu respiratornu bolest postoji povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se pojaviti kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Učinci na probavni sustav

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu ibuprofena s drugim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika od pojave nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe: kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL lijekove, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu:

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, s mogućim smrtnim ishodom, prijavljeni su za sve NSAIL lijekove i mogući su bilo kada tijekom njihove primjene, a mogu se javiti sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim događajima probavnog sustava.

Ako tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom 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 neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom 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 probavni sustav (osobito starije osobe) potrebno je upozoriti da zdravstvenom radniku prijave svaki neuobičajen abdominalni simptom (osobito krvarenja u probavnom sustavu), posebice na početku liječenja.

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

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

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (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).

Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama i infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju oboljenja od vodenih kozica.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez prije početka liječenja u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajenju srca, budući 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 stupanj 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 ibuprofenom. 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.

Ostale napomene

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabilježene su vrlo 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.

Ibuprofen može privremeno inhibirati funkciju krvnih pločica (agregaciju trombocita), stoga je potrebno pažljivo praćenje bolesnika s poremećajima funkcije trombocita.

U slučaju dugotrajne primjene ibuprofena potrebna je redovita kontrola vrijednosti parametara jetre, funkcije bubrega i krvne slike.

Kod dugotrajne primjene analgetika u liječenju glavobolje ona se može pogoršati. Ako bolesnik iskusi takvu pojavu ili posumnja na nju, potrebno je potražiti savjet liječnika i prekinuti s primjenom lijeka. Na dijagnozu glavobolje povezane s prekomjernom uporabom analgetika treba posumnjati ako bolesnik ima svakodnevne i učestale glavobolje unatoč primjeni (ili zbog redovite primjene) lijekova protiv glavobolje.

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 (analgezijska nefropatija). Rizik može biti povećan uslijed fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidracijom, stoga se treba izbjegavati.

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

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

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

Pedijatrijska populacija

Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega u dehidriranih adolescenata.

Ibudolor Direkt sadrži izomalt 720

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena ibuprofena s:	Mogući učinci:
Drugi NSAID lijekovi, uključujući COX-2 inhibitore i salicilate:	Kao rezultat sinergističkog učinka, istodobna primjena nekoliko NSAID lijekova može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u probavnom sustavu. Potrebno je stoga izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAID lijekovima (vidjeti dio 4.4).
Digoksin:	Istodobna primjena Ibudolora Direkt s preparatima digoksina može povećati razinu digoksina u serumu. Kontrola razine digoksina u serumu nije u pravilu potrebna pri ispravnoj uporabi (maksimalno kroz 3 ili 4 dana).
Kortikosteroidi:	Kortikosteroidi mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori agregacije trombocita:	Povećan rizik od krvarenja u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4).
Acetilsalicilatna kiselina:	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).
Antikoagulansi:	NSAID lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).
Fenitoin:	Istodobna primjena Ibudolora Direkt s fenitoinskim lijekovima može povišati razinu fenitoina u serumu. Kontrola razine fenitoina u serumu nije u pravilu potrebna pri ispravnoj uporabi (maksimalno kroz 3 ili 4 dana).
Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI lijekovi):	Povećan rizik od krvarenja u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena ibuprofena s:	Mogući učinci:
Litij:	Istodobna primjena Ibudolara Direkt s preparatima litija može povišiti razine litija u serumu. Kontrola razine litija u serumu nije u pravilu potrebna pri ispravnoj uporabi (maksimalno kroz 3 ili 4 dana).
Probenecid i sulfinpirazon:	Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
Diuretici, ACE inhibitori, blokatori beta receptora i antagonisti angiotenzina-II:	NSAIL lijekovi mogu smanjiti učinak diuretika i ostalih antihipertenzivnih lijekova. U nekih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta receptora ili antagonista angiotenzina-II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg narušavanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Ovu kombinaciju lijekova se stoga mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno uputiti da unose dovoljnu količinu tekućine i potrebno je razmotriti praćenje vrijednosti pokazatelja funkcije bubrega nakon započinjanja istodobnog liječenja i periodički nakon toga.
Diuretici koji štede kalij:	Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije.
Metotreksat:	Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata i njegovog povećanog toksičnog učinka.
Ciklosporin:	Rizik od oštećenja bubrega zbog ciklosporina povećava se kroz istodobnu primjenu određenih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ovaj se učinak ne može isključiti za kombinaciju ciklosporina s ibuprofenom.
Takrolimus:	Rizik od nefrotoksičnosti se povećava ako se oba lijeka primjenjuju istodobno.
Zidovudin:	Postoji dokaz povećanog rizika od hemartroze i hematoma u HIV-pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.
Sulfonilureje:	NSAIL lijekovi mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureja. U slučaju istodobne primjene preporučuje se praćenje razina glukoze u krvi.
Kinolonski antibiotici:	Podaci dobiveni na životinjama pokazuju da NSAIL lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL lijekove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.
Inhibitori CYP2C9:	Istodobna primjena ibuprofena s inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat CYP2C9). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori

Istodobna primjena ibuprofena s:	Mogući učinci:
	CYP2C9) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povišena 80 – 100 %. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno primjenjuju potentni inhibitori CYP2C9, pogotovo kada se primjenjuju visoke doze ibuprofena s vorikonazolom ili flukonazolom.
Ginkgo biloba	Ginkgo biloba može povećati rizik od krvarenja kad se primjenjuje zajedno s NSAIL lijekovima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Rizik se vjerojatno povećava s dozom i trajanjem liječenja.

Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja izaziva povećani predimplantacijski i postimplantacijski gubitak i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, u životinja koje su tijekom organogenetskog razdoblja dobivale inhibitor sinteze prostaglandina zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. Može se pojaviti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilan nakon prestanka primjene. Osim toga, bilo je izvješća o suženju ductus arteriosus-a nakon liječenja u drugom tromjesečju koji su se većinom povukli nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen se ne smije primijeniti osim ako to nije očigledno potrebno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjati, odnosno žena u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti najmanja moguća, a vrijeme uzimanja što je kraće moguće. Treba razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije ductus arteriosus-a nakon izloženosti ibuprofenu od nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje. Primjenu ibuprofena treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili suženje ductus arteriosus-a.

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

- kardiopulmonalna toksičnost (preuranjena konstrikcija/zatvaranje ductus arteriosus i plućna hipertenzija)
- bubrežna disfunkcija (vidjeti iznad).

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

- moguće produljenje vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može javiti čak i kod vrlo malih doza
- inhibicija kontrakcija maternice, što može rezultirati odgodom ili produljenjem porođaja.

Posljedično, Ibudolor Direkt je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti prodiru u majčino mlijeko samo u vrlo niskim koncentracijama. Budući da do sada nisu poznati štetni učinci na dojenče, može se u preporučenim dozama uzimati za kratkotrajno liječenje ibuprofenom bez prekidanja dojenja.

Plodnost

Postoje dokazi da uzimanje inhibitora ciklooksigenaze / inhibitora sinteze prostaglandina može uzrokovati smanjenje plodnost u žena zbog djelovanja na ovulaciju. Taj je učinak reverzibilan i nestaje nakon prestanka uzimanja lijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ibuprofen zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, s obzirom na to da se kod primjene većih doza Ibudolora Direkt mogu pojaviti nuspojave središnjeg živčanog sustava poput umora, poremećaja vida i omaglice, sposobnost reakcije i upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti smanjena u izoliranim slučajevima. Ovo vrijedi u većoj mjeri ako se uz lijek istovremeno konzumira alkohol.

4.8. Nuspojave

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tijekom primjene ibuprofena i one nuspojave koje su se pojavile pri dugotrajnoj primjeni visokih doza lijeka u reumatskih bolesnika. Navedena učestalost, koja obuhvaća i vrlo rijetke nuspojave, odnosi se na kratkotrajnu primjenu peroralnih oblika ibuprofena u maksimalnoj dnevnoj dozi do 1200 mg ili supozitorija u dozi do 1800 mg.

Kod navedenih nuspojava mora se uzeti u obzir da one pretežno ovise o dozi i karakteristikama pojedinog bolesnika.

Najčešće zabilježene nuspojave odnose se na probavni sustav. Mogu se pojaviti: peptički ulkus, perforacije ili krvarenja u probavnom sustavu, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene su zabilježeni i mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Chronove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je opažen gastritis. Rizik od krvarenja u probavnom sustavu posebice ovisi o dozi i vremenu trajanja liječenja.

Tijekom terapije NSAIL lijekovima zabilježeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca.

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).

Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Klasifikacije organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Zabilježena je egzacerbacija infektivnih bolesti (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je ova nuspojava povezana s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova. U slučaju pojave ili pogoršanja znakova infekcije tijekom primjene ibuprofena preporučuje se da se bolesnik bez odgode obrati liječniku. Potrebno je ispitati postoji li indikacija za primjenu antiinfektiva/antibiotika. Tijekom primjene ibuprofena primijećeni su simptomi aseptičnog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, vrućicu ili poremećaj stanja svijesti. Za ove nuspojave predisponirani su bolesnici s autoimunim bolestima (sistemska eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva).
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Poremećaji stvaranja krvnih stanica (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Početni znakovi mogu biti vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa i kože. U takvim

		slučajevima bolesniku treba savjetovati da odmah prestane uzimati lijek, da izbjegava samoliječenje analgeticima ili antipireticima i da se posavjetuje s liječnikom. Tijekom dugotrajnog liječenja potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti s osipom i svrbežom kože, kao i napadaji astme (moguć je i pad krvnog tlaka). U tom slučaju bolesnika treba uputiti da se odmah obrati liječniku i da prestane uzimati ibuprofen.
	Vrlo rijetko	Teške generalizirane reakcije preosjetljivosti. Mogu se manifestirati u obliku edema lica, oticanja jezika, oticanja larinksa sa sužavanjem dišnih putova, respiracijskog distresa, ubrzanog rada srca, pada krvnog tlaka i po život opasnog šoka. Ako dođe do pojave jednog od ovih simptoma, što se može dogoditi već pri prvoj uporabi, potrebno je odmah zatražiti liječničku pomoć.
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Psihoteične reakcije, depresija.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaji središnjeg živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesanice, agitacije, razdražljivosti ili umora.
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida. U tom slučaju bolesnika treba uputiti da se odmah obrati liječniku i da prestane uzimati ibuprofen.
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus, gubitak sluha.
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda.
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Arterijska hipertenzija, vaskulitis.
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji probavnog sustava	Često	Simptomi u probavnom sustavu poput žgaravice, boli u abdomenu, mučnine, dispepsije, povraćanja, flatulencije, proljeva, konstipacije i okultnog krvarenja u probavnom sustavu koje može, u iznimnim slučajevima, uzrokovati anemiju.
	Manje često	Ulceracije u probavnom sustavu uz moguća krvarenja i perforacije. Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Chrohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje crijevnih striktura nalik na dijafragmu. Bolesnika je potrebno savjetovati da prekine liječenje i da se odmah javi liječniku ako se pojavi relativno jaka bol u gornjem dijelu abdomena, melena ili hematemeza.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Oštećenje funkcije jetre, oštećenje jetre, posebno pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Razni osipi na koži.
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija. U iznimnim slučajevima, tijekom infekcije vodenim kozicama moguće su teške infekcije kože i komplikacije na mekim tkivima (vidjeti dio „Infekcije i

		infestacije“).
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcije fotoosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza), povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi.
	Vrlo rijetko	Stvaranje edema, posebno u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom, nefrotičkim sindromom, intersticijskim nefritisom koji može biti popraćen akutnom bubrežnom insuficijencijom. Potrebno je stoga redovito kontrolirati funkciju 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

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, bol u epigastriju, a u rjeđim slučajevima i proljev. Mogu se javiti i tinitus, glavobolja, omaglica, vrtoglavica i krvarenje u probavnom sustavu. Kod ozbiljnijeg trovanja primjetni su toksični učinci na središnji živčani sustav, koji se manifestiraju kao omamljenost, a ponekad i uzbuđenje i dezorijentiranost ili koma. U nekim se slučajevima u bolesnika javljaju konvulzije. U djece se također mogu javiti mioklonički grčevi. Kod ozbiljnog trovanja mogu se javiti metabolička acidoza i produljenje protrombinskog vremena/INR-a, vjerojatno zbog djelovanja faktora zgrušavanja u cirkulaciji. Mogu nastupiti i akutno zatajenje bubrega, oštećenje jetre, hipotenzija, hipoventilacija i cijanoza. U bolesnika s astmom moguće je i pogoršanje astme. Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje može dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije.

Terapijske mjere kod predoziranja

Ne postoji poseban protulijek.

U bolesnika koji su uzeli potencijalno toksičnu količinu, a nije prošlo više od 1 sata, treba uzeti u obzir peroralnu primjenu aktivnog ugljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: protuupalni i antireumatski lijekovi, nesteroidni pripravci; derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni antireumatik (NSAIL) dokazane učinkovitosti u konvencionalnim ispitivanjima upalnih modela u životinja pomoću inhibicije sinteze prostaglandina. U humanoj primjeni ibuprofen ublažava bol povezanu s upalom, oticanje i vrućicu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita izazvanu ADP-om i kolagenom.

Farmakodinamički učinci

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da kod uzimanja jednokratne doze ibuprofena 400 mg unutar

8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon primjene acetilsalicilatne kiseline (81 mg) dolazi do smanjenog učinka acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili 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 4.5).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen se nakon primjene kroz usta već djelomično apsorbira u želucu, a zatim potpuno u tankom crijevu. Nakon metabolizacije u jetri (hidroksilacija, karboksilacija) farmakološki neaktivni metaboliti se u potpunosti izlučuju, uglavnom putem bubrega (90 %), ali također i putem žuči. Poluvijek izlučivanja u zdravih osoba i onih s bolestima jetre i bubrega je 1,8 do 3,5 sati s vezanjem na proteine plazme oko 99 %. Najviše koncentracije u plazmi nakon oralne primjene farmaceutskog oblika s normalnim otpuštanjem postižu se nakon 1 – 2 sata.

U komparativnom ispitivanju bioraspoloživosti u uvjetima gladovanja se pokazalo da su brzina i opseg apsorpcije bioekvivalentni referentnom lijeku na tržištu za oba enantiomera ibuprofena, od kojih S (+) enantiomer predstavlja farmakološki aktivnu sastavnicu u racematu. U postprandijalnim uvjetima oralni prašak je imao manju brzinu apsorpcije za oba enantiomera ibuprofena u usporedbi s referentnim lijekom na tržištu. Bioekvivalentnost je dokazana za opseg apsorpcije u postprandijalnim uvjetima.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Supkronična i kronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama očitovala se pretežno u obliku lezija i ulceracija u probavnom sustavu.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenom učinku ibuprofena.

Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u kunića i oslabio implantaciju u raznih životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja na štakorima i kunićima pokazuju da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Nakon primjene doza koje uzrokuju maternalnu toksičnost povećala se incidencija malformacija (ventrikularni septalni defekti) u mladunčadi štakora.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ibuprofen predstavlja rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Izomalt 720

Citratna kiselina

Acesulfamkalij (E950)

Gliceroldistearat (vrsta I)

Aroma limuna (sadrži prirodne aromatične tvari, aromatične tvari identične prirodnim aromama, maltodekstrin, alfa-tokoferol (E307))

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od polietilentereftalata, aluminijske folije i polietilena.

Pakiranje od 10, 12 i 20 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek predstavlja rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o
Hercegovačka 14
10 000 Zagreb
Hrvatska

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

HR-H-991661386

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.06.2017./ 12.07.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.11.2024.