Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ibuprofen Belupo 600 mg šumeće granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 600 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna vrećica sadrži 3333 mg saharoze i 166 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Šumeće granule.
Bijele do gotovo bijele granule s okusom naranče.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ibuprofen Belupo je indiciran u liječenju reumatoidnog artritisa (uključujući juvenilni reumatoidni artritis ili Stillovu bolest), ankilozantnog spondilitisa, osteoartritisa i drugih nereumatoidnih (seronegativnih) artropatija.

Ibuprofen Belupo je indiciran u liječenju izvanzglobnih reumatskih i periartikularnih stanja kao što su kapsulitis, burzitis, tendinitis, tenosinovitis i boli u donjem dijelu leđa. Ibuprofen Belupo se također može primijeniti kod ozljeda mekih tkiva kod iščašenja i uganuća.

Ibuprofen Belupo je također indiciran za ublažavanje blage do umjerene boli kod: primarne dismenoreje, zubobolje i postoperativne boli, boli nakon epiziotomije/poslijeporođajne boli te za simptomatsko ublažavanje glavobolje, uključujući migrenu.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje
Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4)
Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Potrebna doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika.
Razmak između pojedinačnih doza ne smije biti manji od 4 - 6 sati.

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

Odrasli
Preporučeno doziranje je 1200-1800 mg dnevno podijeljeno u više doza. U nekih se bolesnika za održavanje se mogu primijeniti i dnevne doze od 600-1200 mg. Kod teških i akutnih stanja, doza se može povećati do trenutka uspostave kontrole nad akutnim stanjem pri čemu ukupna dnevna doza ne smije premašiti 2400 mg u podijeljenim dozama.

Pedijatrijska populacija
Ibuprofen Belupo se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina (tjelesne težine manje od 40 kg). Za doziranje u djece prikladnija je primjena tekućih farmaceutskih oblika.
Dnevna doza lijeka Ibuprofen Belupo je 20-30 mg/kg tjelesne težine, podijeljeno u nekoliko doza.
Kod juvenilnog reumatoidnog artritisa može se primijeniti do 40 mg/kg tjelesne težine dnevno, uzetih u razmacima.

Stariji bolesnici
Nije potrebna posebna prilagodba doze, osim kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre kada je potrebno individualno prilagoditi dozu. Potreban je oprez i praćenje kod doziranja u ovih skupina bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4, a za bolesnike s teškim zatajenjem bubrega vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4, a za bolesnike s teškim zatajenjem jetre vidjeti dio 4.3).

Način primjene
Za primjenu kroz usta.

Kako bi se postigao brži početak djelovanja, doza se može uzeti na prazan želudac. U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje lijeka Ibuprofen Belupo s hranom.

Šumeće granule je potrebno otopiti u dovoljno vode kako bi se napravio gazirani napitak s okusom naranče. Isprazniti sadržaj vrećice u otprilike 125 ml vode, promiješati i čim šumljenje prestane popiti. Sadržaj vrećice se ne smije podijeliti na više doza te se treba iskoristiti cijeli sadržaj vrećice.

Prilikom primjene lijeka Ibuprofen Belupo može se pojaviti prolazni osjećaj pečenja u ustima ili grlu; stoga ih treba otopiti u dovoljnoj količini vode.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U bolesnika s anamnezom reakcija preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL-a).
- U bolesnika s anamnezom krvarenja iz gastrointestinalnog sustava ili perforacija, koji su povezani s prethodnom terapijom NSAIL-ima.
- Aktivni peptički ulkus ili krvarenje iz gastrointestinalnog sustava, odnosno u anamnezi recidivirajući peptički ulkus ili krvarenja iz gastrointestinalnog sustava (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4).
- Teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4).

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

- Teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).
- Stanja koja obuhvaćaju povećanu sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje (uključujući cerebrovaskularno).
- 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

Opće mjere opreza
Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te u nastavku gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike).

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 ili središnjim živčanim sustavom, mogu se povećati prilikom uzimanja NSAIL-a (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe
Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL-e, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu fatalan smrtni ishod.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu
Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu lijeka Ibuprofen Belupo s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika od nastanka ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.5).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu s mogućim fatalnim ishodom, prijavljeni su za sve NSAIL-e bilo kada tijekom liječenja a mogu se javiti s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim događajima probavnog sustava.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu je povećan s višim dozama NSAIL-a u bolesnika s anamnezom ulkusa (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.

Kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) potrebno je razmotriti kod ovih 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).

Bolesnike s bolesti probavnog sustava u anamnezi (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da prijave zdravstvenom radniku svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

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

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

Ukoliko tijekom primjene lijeka Ibuprofen Belupo dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.
NSAIL-e je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom bolesti probavnog sustava (npr. ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci
Potreban je oprez prije početka liječenja u bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca, budući da je pri primjeni NSAIL-a 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. ≤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).

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenjem funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega, retenciju tekućine i edeme pri primjeni NSAIL-a (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih lijekom Ibuprofen Belupo. 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 sa 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.

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

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).

Hematološki učinci
Ibuprofen, kao i ostali NSAIL, može inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja u zdravih osoba.

Respiratorni poremećaji
Potreban je oprez pri primjeni lijeka Ibuprofen Belupo u bolesnika koji boluju od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu, kronični rinitis ili alergijske bolesti, budući da ibuprofen u tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam, urtikariju ili angioedem.

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 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 kožnim infektivnim komplikacijama te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas, uloga NSAIL-a u pogoršanju tih infekcija se ne može isključiti. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju oboljenja od vodenih kozica (vidjeti dio 4.8).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija
Ibuprofen Belupo 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 Ibuprofen Belupo 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 druge 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 povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se pojaviti kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Učinci na jetru

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

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).

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.

Ibuprofen Belupo sadrži saharozu
Ovaj lijek sadrži 3333 mg saharoze po vrećici.
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti.

Ibuprofen Belupo sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži 166 mg natrija po vrećici, što odgovara 8,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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:**
Drugi NSAIL-i, uključujući salicilate i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2	Kao rezultat sinergističkog učinka, istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.4).
Srčani glikozidi	NSAIL-i mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi. Preporučuje se praćenje serumskih razina digoksina.
Kortikosteroidi	Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena i kortikosteroida jer oni mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili krvarenja iz probavnog sustava) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
Antikoagulansi	NSAIL-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4). U slučaju istodobne primjene preporučuje se praćenje koagulograma.
Antitrombotici (npr. klopidogrel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina	Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja s NSAIL-om (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

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

	acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).
Litij	Istodobna primjena ibuprofena i lijekova s litijem može povisiti serumske koncentracije tih lijekova. Potrebna je provjera razina litija u serumu.
Diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i blokatori angiotenzin II receptora	NSAIL mogu smanjiti učinak antihipertenziva kao što su ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori i diuretici. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL-a. 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. Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje razina kalija.
Metotreksat	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 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
Ciklosporin	Povećan rizik nefrotoksičnosti uz NSAIL-e. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.
Takrolimus	Moguće povećanje rizika nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuju s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.
Zidovudin	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
Kinolonski antibiotici	Podaci dobiveni na životinjama ukazuju na povećan rizik kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istodobnoj primjeni NSAIL-a. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAIL i kinolone mogu imati povećan rizik pojave konvulzija.
CYP2C9 inhibitori	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 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.
Sulfonilureja	NSAIL-i mogu pojačati učinak lijekova koji sadrže sulfonilureu.

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

	Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije kod bolesnika koji su liječeni sulfonilureom i dobili ibuprofen. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.
Kolestiramin	Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može smanjiti apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Klinička važnost ovoga nije poznata.
Aminoglikozidi	NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.
Biljni preparati	Ginkgo biloba može povećati rizik krvarenja povezan s NSAIL-ima.
Mifepriston	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 kontraktilnost uterusa te ne smanjuje klinički učinak na medicinski prekid trudnoće.
Alkohol	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.
Fenitoin	Istodobna primjena ibuprofena s fenitoinom može povisiti serumske koncentracije fenitoina. Nije nužna provjera razina fenitiona u serumu pri pravilnoj primjeni (najduže 4 dana).
Probenecid i sulfinpirazon	Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

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 od kardiovaskularnih malformacija povećan je s manje od 1% na približno 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 nakon 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 lijeka Ibuprofen Belupo 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 pokušavaju zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja ibuprofenu 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 ibuprofenom.

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);

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

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 dijelove 4.3 i 5.3).

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

Dojenje
Prema do sada dostupnim ograničenim ispitivanjima, ibuprofen se može pojaviti u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama. Ne preporučuje se davanje ibuprofena dojiljama.

Plodnost
Uporaba ibuprofena može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju začeti. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje prolaze testove utvrđivanja neplodnosti treba razmotriti prekid terapije ibuprofenom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena ibuprofena može utjecati na vrijeme reakcije bolesnika. Nakon uzimanja ibuprofena zabilježene su nuspojave poput omaglice, umora, omamljenosti i smetnji vida (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima bolesnici ne smiju voziti niti 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-e.

Poremećaji probavnog sustava: najčešće uočene nuspojave NSAIL-a su nuspojave probavnog sustava. Mogu se javiti: mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, gastrointestinalna hemoragija, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je zabilježena pojava gastritisa, vrijeda na želucu ili dvanaesniku te gastrointestinalna perforacija.

Može se pojaviti prolazni osjećaj pečenja u ustima ili grlu.

Poremećaji imunološkog sustava: zapažene su reakcije preosjetljivosti nakon liječenja ibuprofenom. 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, te vrlo rijetko multiformni eritem i bulozne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).

Infekcije i infestacije: zabilježene su egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fasciitisa) u podudarnosti s primjenom NSAIL-a. Ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene ibuprofena, bolesnika treba uputiti da se odmah javi liječniku.

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: u iznimnim slučajevima može doći do pojave teških komplikacija infekcija kože i mekih tkiva tijekom infekcije varičelom (vodenim kozicama) (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.

Sljedeće su nuspojave koje mogu biti povezane s ibuprofenom, navedene prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) 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).
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, aplastična anemija, neutropenija, agranulocitoza i hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
	Rijetko	Anafilaktična reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Insomnija, anksioznost
	Rijetko	Depresija, stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja, omaglica
	Manje često	Parestezija, somnolencija
	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	Zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, gastrointestinalna hemoragija
	Manje često	Gastritis, vrijed na dvanaesniku, vrijed na želucu, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sustavu
	Vrlo rijetko	Pankreatitis
	Nepoznato	Egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Ozljeda jetre

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, reakcija fotosenzitivnosti
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, npr. tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (osobito kod dugotrajne primjene) povezani s povišenom urejom u serumu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Edem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Toksičnost
Znakovi i simptomi toksičnosti općenito 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. Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5 do 3 sata.

Simptomi
Kod većine bolesnika koji su uzeli značajne količine ibuprofena simptomi će se ispoljiti kroz 4-6 sati. Najčešći simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, bolove u abdomenu, letargiju i omamljenost. Simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS) uključuju glavobolju, tinitus, omaglicu, konvulzije i gubitak svijesti. Rijetko su zabilježeni nistagmus, metabolička acidoza (može se pojaviti prilikom ozbiljnijeg predoziranja), hipotermija, poremećaj funkcije bubrega, gastrointestinalno krvarenje, koma, apneja i depresija SŽS-a i respiratornog sustava. Zabilježeni su dezorijentacija, ekscitiranost, kardiovaskularna toksičnost, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. U slučaju značajnog predoziranja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Veće prekomjerne doze se obično dobro podnose ukoliko nisu uzeti i drugi lijekovi.
Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje može rezultirati renalnom tubularnom acidozom i hipokalijemijom.

Liječenje
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.

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

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), derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učincima. Za terapijske se učinke ibuprofena vjeruje da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira značajnim smanjenjem sinteze prostaglandina.

Klinička djelotvornost i sigurnost
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).

Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u bubrezima. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom taj učinak nema posebnog značenja. U bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, zatajenjem srca ili jetrenom insuficijencijom kao i kod stanja koja uključuju promjene plazmatskog volumena, inhibicija sinteze prostaglandina može uzrokovati akutno zatajenje bubrega, retenciju tekućine i zatajenje srca (vidjeti dio 4.3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen je racemična smjesa (+)S- i (-)R-enantiomera.

Apsorpcija
Ibuprofen se brzo apsorbira iz probavnog sustava s bioraspoloživošću od 80-90%. Vršne serumske koncentracije pojavile su se 1,7 sati (medijan) nakon oralne primjene ibuprofena na prazan želudac. Pri primjeni uz hranu, vršne serumske koncentracije bile su 34% niže i postignute su oko 2 sata kasnije nego kad je primijenjen na prazan želudac. Hrana ne utječe značajno na ukupnu bioraspoloživost.

Distribucija
Ibuprofen se značajno veže na proteine plazme (99%). Ima mali volumen distribucije koji u odraslih iznosi oko 0,12-0,2 l/kg.

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

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

Eliminacija
Izlučivanje bubrezima je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije farmaceutskih oblika s trenutnim oslobađanjem je oko 2 sata. Izlučivanje ibuprofena je praktički gotovo 24 sata nakon zadnje doze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Ukoliko ne postoji oštećenje funkcije bubrega, postoje male, klinički neznačajne razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju putem urina između mlađih i starijih.

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

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

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, zabilježeno je povećanje razine (S)-ibuprofena u plazmi, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravim kontrolama.

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 akumulacijom 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.

U bolesnika s cirozom s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh bodovi 6-10) koji su liječeni racemičnim ibuprofenom u prosjeku je opaženo produljenje poluvijeka za 2 puta te je omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) bio značajno 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 različitih životinja (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da ibuprofen prolazi u posteljicu. Pri dozama toksičnim za majku zapažena je povećana učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti).
Studije procjene rizika za okoliš pokazale su da ibuprofen može predstavljati rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 6.6).

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
malatna kiselina (E296)
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
povidon K30
izopropilni alkohol
natrijev laurilsulfat
natrijev hidrogenkarbonat (E500ii)
natrijev karbonat (E500i)
saharinnatrij (E954)
aroma naranče (sadrži: arapska guma (E414), maltodekstrin (E1400), komponente arome, natrijev benzoat (E211), askorbatna kiselina (E300))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Šumeće granule su pakirane u toplinski zatvorenu vrećicu koja se sastoji od papira/LDPE/Al/LDPE.
Ibuprofen Belupo 600 mg šumeće granule su dostupne u pakiranjima koja sadrže 15, 20 ili 30 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.
Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO

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

HR-H-546045731

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03.12.2025.
Datum posljednje obnove odobrenja: /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
03 - 12 - 2025
ODOBRENO