Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: 28,5 mg laktoza hidrata.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.
Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete s urezom s obje strane (duljina filmom obložene tablete je 17 mm, širina 8 mm).
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih bolesnika i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne težine veće od 40 kg) za:

- kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blage do umjerene boli poput glavobolje (uključujući migrenu), neuralgije, zubobolje, boli u leđima, mišićima i zglobovima i menstrualne boli, boli uslijed prehlade i gripe
- snižavanje povišene tjelesne temperature

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Samo za peroralnu primjenu i kratkotrajnu uporabu.
Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4.).
Nuspojave se mogu minimalizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Doza ibuprofena ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (tjelesne težine ≥40 kg)
Početna doza je 400 mg ibuprofena (1 tableta), do 3 puta na dan. Lijek treba uzimati u razmacima 4 do 6 sati.
Maksimalna pojedinačna doza za odrasle i adolescente ne smije biti veća od 400 mg ibuprofena. Više od 400 mg odjednom ne daje bolji analgetski učinak.
Za odrasle i adolescente, ukupna dnevna doza od 1200 mg ne smije se prekoračiti u bilo kojem 24-satnom periodu.

Trajanje liječenja

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Ako se kod odraslih ovaj lijek mora primjenjivati duže od 3 dana u slučaju vrućice i duže od 5 dana u slučaju boli, ili ako se simptomi ne povuku ili se pogoršaju, potrebno je potražiti savjet liječnika.
Ako se ovaj lijek mora primjenjivati kod adolescenata starijih od 12 godina duže od 3 dana ili ako se simptomi bolesti pogoršaju, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Pedijatrijska populacija
Ibuprofen Salvus u obliku filmom obloženih tableta od 400 mg nije prikladan za djecu mlađu od 12 godina i adolescente tjelesne težine manje od 40 kg. Za doziranje u djece postoje prikladniji oblici (tekući).

Stariji bolesnici
Nije potrebna posebna prilagodba doze, osim kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre kada je potrebno individualno prilagoditi dozu. Zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4. i 4.8.), preporučuje se osobito pažljivo nadzirati starije osobe.

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

Način primjene
Kako bi se postigao brži početak djelovanja, doza se može uzeti na prazan želudac. U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje s hranom.
Ibuprofen Salvus tablete trebaju se uzeti s dosta tekućine. Tablete se trebaju progutati cijele te se ne smiju žvakati ili lomiti kako bi se izbjegao neugodan osjećaj u ustima i iritacija grla.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s anamnezom reakcija preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) povezanih s primjenom acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa IV) (vidjeti dio 4.4.).
- Bolesnici s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).
- Stanja koja obuhvaćaju povećanu sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje (uključujući cerebrovaskularno).
- Krvarenja iz gastrointestinalnog trakta ili perforacije povezane s prethodnom terapijom nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- Aktivni peptički ulkus/krvarenje ili povijest recidivirajućeg peptičkog ulkusa/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- Bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće.
- Djeca mlađa od 12 godina i adolescenti tjelesne težine manje od 40 kg.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg mogućeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2., te u nastavku gastrointestinalni i kardiovaskularni učinci).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Uz istovremenu konzumaciju alkohola, nuspojave povezane s djelatnom tvari, osobito one koje se odnose na gastrointestinalni trakt ili središnji živčani sustav, mogu se povećati prilikom uzimanja NSAIL-a (vidjeti dio 4.5.).

Tijekom dugotrajne uporabe analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povišenim dozama lijeka.

Potreban je oprez u bolesnika s određenim stanjima koja se mogu pogoršati:

Starije osobe
Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koje mogu biti fatalne.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije
Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Ibuprofen Salvus tableta s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika nastanka vrijeda ili krvarenja pri višim dozama NSAIL (vidjeti dio 4.5.).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavljeni su za sve NSAIL-e bilo kada tijekom liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja i bez obzira na prijašnju povijest ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. Ako se u bolesnika koji primaju ibuprofen pojavi krvarenje ili ulceracija u probavnom sustavu, savjetuje se prekinuti liječenje.

Rizik od krvarenja, ulceracije ili perforacije povećan je s većim dozama NSAIL-a u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako je kompliciran s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.), te u starijih bolesnika. Ovi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom.

Treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) kod ovih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je potrebna istovremena terapija niskim dozama acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u gastrointestinalnom sustavu (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnike s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi, osobito starije, potrebno je upozoriti da prijave zdravstvenom radniku sve neobične abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja.

Potreban je oprez kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).
Nesteroidne protuupalne lijekove treba pažljivo davati bolesnicima s poviješću gastrointestinalnih bolesti (npr. ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8.).

Teške kožne nuspojave (SCAR)
Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions*, 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 sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, prijavljene su u vezi s primjenom ibuprofena (vidjeti dio 4.8.). Većina tih reakcija dogodila se tijekom prvog mjeseca. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, primjenu ibuprofena treba odmah prekinuti i razmotriti alternativno liječenje (prema potrebi).

Infekcije i infestacije
Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Do danas se ne može isključiti doprinos NSAIL-a u pogoršanju ovih infekcija. Stoga se

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

savjetuje izbjegavati primjenu Ibuprofen Salvus tableta u slučaju oboljenja od vodenih kozica (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci
Prije početka liječenja potrebno je savjetovanje bolesnika s anamnestičkim podacima o hipertenziji i/ili zatajenju srca 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, osobito u visokim dozama (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od nastanka arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da su niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezane s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.
Slučajevi Kounisova sindroma prijavljeni su u bolesnika liječenih lijekom Ibuprofen Salvus. Kounisov sindrom definiran je kao skupina kardiovaskularnih simptoma nastalih kao posljedica alergijske ili reakcije preosjetljivosti povezane s konstrikcijom koronarnih arterija koja može dovesti do infarkta miokarda.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan).
Prije započinjanja liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) također je potrebno pažljivo razmotriti, osobito 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 (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

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.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme 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

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Potreban je oprez pri primjeni Ibuprofen Salvus tableta 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.

Alergijske reakcije
Teške akutne reakcije preosjetljivosti (na primjer anafilaktički šok) zabilježene su rijetko. Na prvi znak reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja Ibuprofen Salvus tableta liječenje se mora prekinuti. Potrebne medicinske mjere, u skladu sa simptomima, mora poduzeti stručno osoblje.

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, nazalnih polipa ili kronične opstruktivne respiratorne bolesti postoji povećani rizik od pojave alergijskih reakcija. Oni se mogu manifestirati kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija
Ibuprofen Salvus može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i time pogoršati ishod infekcije. To je opaženo kod izvanbolničke bakterijske pneumonije i bakterijskih komplikacija povezanih s varičelom. Kada se Ibuprofen Salvus primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, savjetuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim uvjetima, bolesnik se treba posavjetovati s liječnikom ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Bolesnici koji prijave poremećaje oka tijekom liječenja ibuprofenom trebaju prekinuti terapiju i podvrgnuti se očnim pregledima.

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.).

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 prisutne podležeće kronične bolesti.

Pomoćne tvari
Ibuprofen Salvus sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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:
Acetilsalicilatna kiselina: Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nastanka nuspojava.
Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se oba lijeka primjenjuju istodobno. Iako postoje nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1.).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2:
Istodobna primjena nekoliko nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja zbog sinergističkog učinka (vidjeti dio 4.4.).

Ibuprofen treba primjenjivati uz uprez u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

Litij: Istodobna primjena ibuprofena s litijem može povisiti razinu litija u plazmi. Ako se ibuprofen propisuje bolesniku koji prima terapiju litijem, potrebno je pažljivo pratiti razine litija.

Metotreksat: NSAIL mogu inhibirati tubularnu sekreciju metotreksata i smanjiti njegov klirens. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata i 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.

Srčani glikozidi: NSAIL-i mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razinu srčanih glikozida (npr. digoksina) u serumu. Preporučuje se praćenje razina digoksina u serumu.

Fenitoin: istodobna primjena ibuprofena s fenitoinom može povećati razinu fenitoinskih lijekova u serumu. Nije nužna provjera razina fenitoina u serumu pri pravilnoj primjeni (najduže 4 dana).

Kolestiramin: istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može smanjiti apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Međutim, klinički značaj nije poznat.

Ciklosporin: Rizik od štetnog učinka ciklosporina na bubrege povećava se istodobnom primjenom određenih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Pri istodobnom liječenju mora se pratiti funkcija bubrega.

Probenecid i sulfinpirazon: Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Diuretici, ACE inhibitori, beta blokatori i blokatori angiotenzin II receptora:
Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti učinkovitost diuretika, kao i drugih antihipertenziva kao što su ACE inhibitori, beta blokatori i blokatori angiotenzin II receptora. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL-a. U nekih bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (dehidrirani bolesnici ili starije osobe s kompromitiranom funkcijom bubrega), istodobna primjena ACE inhibitora, beta blokatora, blokatora angiotenzin II receptora i inhibitora ciklooksigenaze može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani te je potrebno razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije, a zatim povremeno.

Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može dovesti do hiperkalijemije. Preporuča se provjera razina kalija u serumu.

Kortikosteroidi: Potreban je oprez kod istodobne primjene kortikosteroida i ibuprofena jer oni mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili gastrointestinalna krvarenja) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati učinke 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 je rizik od gastrointestinalnog krvarenja s NSAIL-om (vidjeti dio 4.4.).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Aminoglikozidi: NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.

Ginkgo Biloba: može povećati rizik od krvarenja povezan s uporabom NSAIL-a.

Kinolonski antibiotici: Podaci na životinjama pokazuju da NSAIL, u kombinaciji s kinolonskim antibioticima, mogu povećati rizik od konvulzija. Bolesnici koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.

Sulfonilureje: NSAIL mogu pojačati učinke sulfonilureja. Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije u bolesnika koji su istodobno uzimali sulfonilureje i ibuprofen. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.

Takrolimus: Moguć je povećani rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuje s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.

Zidovudin: Povećan je rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL primjenjuje sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika od hemartroze i hematoma u HIV- pozitivnih bolesnika oboljelih od hemofilije koji su istodobno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.

Inhibitori CYP2C9: Istodobna primjena ibuprofena s inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat CYP2C9). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori CYP2C9), pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povišena od 80 do 100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno primjenjuju potentni inhibitori CYP2C9, osobito kada se visoke doze ibuprofena primjenjuju s vorikonazolom ili flukonazolom.

Mifepriston: Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti mifepristona 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.

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, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od 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 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 Ibuprofen Salvus tableta 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

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

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 Ibuprofen Salvus tabletama.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sljedećem:
- 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 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. Ibuprofen je potrebno izbjegavati kod dojenja.

Plodnost
Uporaba ibuprofena može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju začeti. Ovaj je učinak reverzibilan pri prekidu terapije. 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. Zabilježeni su omaglica, umor, jaka pospanost i smetnje vida pri primjeni ibuprofena (vidjeti dio 4.8.). U takvim slučajevima bolesnici ne smiju voziti ili upravljati strojevima. Ovo treba uzeti u obzir kod obavljanja aktivnosti kod kojih je potrebna pojačana budnost, npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima. Ovo vrijedi u većoj mjeri kada se ibuprofen koristi u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sustava: Najčešće 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, želučanog vrijeda ili vrijeda na dvanaesniku te gastrointestinalna perforacija.

Poremećaji imunološkog sustava: Zapažene su reakcije preosjetljivosti na ibuprofen. Ove se reakcije mogu očitovati kao: nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, reakcije dišnog sustava koje uključuju astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili 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).

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Infekcije i infestacije: Zabilježena su pogoršanja 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.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U iznimnim slučajevima može doći do pojave teških infekcija kože i komplikacija mekih tkiva tijekom infekcije varičelom (vidjeti „Infekcije i infestacije“ i dio 4.4.).

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

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s ibuprofenom navedene su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 do <1/10), manje često (≥1/1000 do <1/100), rijetko (≥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.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija 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
	Vrlo rijetko	Zatajanje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, fotosenzibilnost

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje Često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega. Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (osobito kod dugotrajne primjene) povezani s povišenom urejom u serumu.
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 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 pojaviti u razdoblju 4-6 sati. Najčešći simptomi predoziranja su: mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, letargija i omamljenost. Simptomi koji se javljaju od strane središnjeg živčanog sustava (SŽS) su: glavobolja, tinitus, omaglica, konvulzije i gubitak svijesti. Rijetko su zabilježeni nistagmus, metabolička acidoza (može se pojaviti prilikom ozbiljnijeg doziranja), hipotermija, poremećaj bubrega, gastrointestinalno krvarenje, koma, apneja i depresija SŽS-a i respiratornog sustava. Zabilježeni su dezorijentacija, ekscitiranost te kardiovaskularna toksičnost, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. Duža primjena doza viših od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije. U slučaju značajnog predoziranja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Veće prekomjerne doze se obično dobro podnose ukoliko nisu uzeti i drugi lijekovi.

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.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci; derivati propionske kiseline.

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja
Ibuprofen je nesteroidni antireumatski 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 u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda 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.).
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 nakon jedan do dva sata nakon primjene farmaceutskih oblika s trenutnim otpuštanjem. Pri primjeni uz hranu, vršne serumske koncentracije su niže i dostižu se sporije u usporedbi s primjenom 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.

Eliminacija
Izlučivanje bubrezima je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije farmaceutskih oblika s trenutnim otpuštanjem 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

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

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 u plazmi je zabilježeno povećanje (S)-ibuprofena, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravom kontrolom.
U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi, srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s 1% u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati 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 toksičnima za majku zapažena je povećana učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
Hipromeloza,
karmelozanatrij, umrežena,
laktoza hidrat,
celuloza, mikrokristalična,
škrob, prethodno geliran (kukuruzni),
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni,
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:
Hipromeloza,
titanijev dioksid (E171),
talk,
propilenglikol.

6.2. Inkompatibilnosti

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

Ibuprofen Salvus 400 mg filmom obložene tablete: 60 mjeseci

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30ºC.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Kutija s 10 (1x10) filmom obloženih tableta u Al-PVC/PVDC blisteru.
Kutija s 20 (2x10) filmom obloženih tableta u Al-PVC/PVDC blisteru.

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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Salvus d.o.o.
Toplička cesta 100
49240 Donja Stubica

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

HR-H-724148910

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. studenoga 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-

HALMED
06 - 11 - 2025
ODOBRENO