

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ibuprofen forte Alkaloid 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:
natrijev benzoat (E211) 2 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Gotovo bijela do kremasto bijela suspenzija s mirisom grožđa.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ovaj lijek namijenjen je za primjenu u djece od 7 kg tjelesne težine (6 mjeseci) do 40 kg tjelesne težine (12 godina).

Za kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli.

Za kratkotrajno simptomatsko liječenje vrućice.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Za bol i vrućicu: Dnevna doza iznosi 20-30 mg ibuprofena po kg tjelesne težine u podijeljenim dozama.

Težina djeteta (dob)	Jednokratna doza	Učestalost u 24 sata
7-9 kg (6-11 mjeseci)	50 mg/1,25 ml	3 do 4 puta
10-15 kg (1-3 godine)	100 mg/2,5 ml	3 puta
16-19 kg (4-5 godina)	150 mg/3,75 ml	3 puta
20-29 kg (6-9 godina)	200 mg/5 ml	3 puta
30-40 kg (10-12 godina)	300 mg/7,5 ml	3 puta

Jednokratne doze treba primjenjivati približno svakih 6-8 sati.

Ne preporučuje se primjena u djece mlađe od 6 mjeseci ili tjelesne težine manje od 7 kg.

U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje oralne suspenzije Ibuprofen forte Alkaloid uz obrok.

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Ako se lijek treba koristiti dulje od 3 dana, ili se simptomi pogoršaju, bolesnik se mora posavjetovati s liječnikom.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2)

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, međutim, potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s teškom insuficijencijom bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)

Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, međutim, potreban je oprez (vidjeti dio 4.4). Primjena ovog lijeka kontraindicirana je u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Bočica se prije uporabe mora dobro protresti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji su prethodno imali reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) povezane s acetylsalicylic acidom, ibuprofenom ili nekim drugim nesteroidnim protuupalnim lijekom (NSAIL).
- Bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom povezanim s prethodnim liječenjem NSAIL-ovima u anamnezi.
- Bolesnici s aktivnim ili rekurentnim peptičkim ulkusom (ili hemoragijom) u anamnezi (dvije ili više odvojenih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja).
- Bolesnici s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- Bolesnici s teškim zatajenjem jetre ili bubrega.
- Bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA IV).
- Bolesnici s nerazjašnjenim poremećajima stvaranja krvi.
- Tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- Bolesnici u stanju teške dehidracije (uzrokovane povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma.

Stariji bolesnici

U starijih je osoba veća je učestalost nuspojava NSAIL-ova, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koji mogu biti fatalni. Starije osobe imaju povećan rizik od posljedica nuspojava.

Potreban je oprez u bolesnika:

- sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), kao i onih s mješovitom bolešću vezivnog tkiva, zbog povećanog rizika od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8);
- s nasljednim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- s gastrointestinalnim poremećajima i kroničnim upalnim bolestima crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) (vidjeti dio 4.8);
- s hipertenzijom i/ili zatajenjem srca u anamnezi jer su prijavljeni zadržavanje tekućine i edemi povezani uz liječenje NSAIL-ovima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8);
- s bolešću bubrega jer funkcija bubrega može dalje slabiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8);
- s bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8);
- neposredno nakon velikog kirurškog zahvata;
- s peludnom groznicom, nazalnim polipima ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću jer oni imaju povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. One se mogu javiti u obliku astmatskih napadaja (takozvana analgetska astma), Quinckeovog edema ili urtikarije.
- s anamnezom alergijskih reakcija na druge lijekove jer to može upućivati na povećan rizik od reakcija preosjetljivosti i na ovaj lijek.

Dišni sustav

U bolesnika koji pate od bronhalne astme ili alergijskih bolesti, ili ih imaju u anamnezi, može se pojaviti bronhospazam.

Drugi NSAIL-ovi

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu s drugim NSAIL-ovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sustav

Uz primjenu svih NSAIL-ova prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija koji mogu imati smrtni ishod i mogu se pojaviti bilo kada tijekom liječenja, s upozoravajućim simptomima ili bez njih te bez obzira na prethodnu anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći uz veće doze NSAIL-a, u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog hemoragijom ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih. Takvi bolesnici moraju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom.

U tih bolesnika te bolesnika koji istodobno dobivaju niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji povećavaju rizik za gastrointestinalni sustav potrebno je razmotriti kombinirano liječenje s protektivnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe) (vidjeti u nastavku i dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, trebaju prijaviti bilo kakve neuobičajene abdominalne simptome (posebice gastrointestinalno krvarenje), osobito na početku liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (kao što je varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi (kao što je acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Kad se u bolesnika koji primaju ibuprofen pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, liječenje se mora prekinuti.

NSAIL-ove treba oprezno davati u bolesnika s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do njihove egzacerbacije (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) i toksičnu epidermalnu nekrolizu

(TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po 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, u podlozi ozbiljnih infekcijskih komplikacija na koži te u mekim tkivima mogu biti vodene kozice (vidjeti dio 4.8). Za sada se ne može isključiti doprinos NSAIL-ova u pogoršanju tih infekcija. Zbog toga se u slučaju vodenih kozica savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, osobito u velikim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da su niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezane s povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), potvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljive procjene te se moraju izbjegavati velike doze (2400 mg/dan).

Pažljivu procjenu potrebno je napraviti i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s rizičnim čimbenicima za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, dijabetesom, pušenjem) osobito 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 (na primjer anafilaktički šok) zabilježene su vrlo rijetko. Na prve znakove reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja/primjene ibuprofena, liječenje se mora prekinuti. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Ibuprofen može privremeno inhibirati agregaciju trombocita. Zbog toga bolesnike s poremećajima koagulacije treba pažljivo pratiti.

Pri dugotrajnijoj primjeni ibuprofena potrebno je redovito kontrolirati funkciju jetre i bubrega te krvnu sliku.

Dugotrajna primjena bilo kojeg analgetika protiv glavobolja može ih pogoršati. Ako je to slučaj, ili se sumnja na takav slučaj, potrebno je potražiti liječnički savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernim uporabe lijekova (engl. *Medication Overuse Headache*, MOH) treba posumnjati u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovite primjene lijekova protiv glavobolje.

Unos alkohola istodobno s primjenom NSAIL-ova može pojačati nuspojave povezane s djelatnom tvari, osobito one povezane s gastrointestinalnim ili središnjim živčanim sustavom.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Ibuprofen forte Alkaloid 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 forte Alkaloid 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.

Bubrezi

Općenito, učestalo uzimanje analgetika, osobito kombinacija različitih analgetika, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Postoji rizik od oštećenja bubrega u dehidrirane djece.

Ovaj lijek sadrži 2 mg natrijeva benzoata u svakom ml.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena i sljedećih lijekova:

Drugi NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2:

Istodobna primjena dvaju ili više NSAIL-ova treba se izbjegavati jer to može povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Acetilsalicilatna kiselina:

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline se općenito ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istovremeno. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 5.1).

Ibuprofen treba oprezno koristiti u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

Antihipertenzivi (ACE inhibitori, beta-blokatori i antagonisti receptora angiotenzina II) i diuretici:

NSAIL-ovi mogu smanjiti učinak ovih lijekova. U nekih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega) 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 koje je obično reverzibilno. Zbog toga se kombinacija mora primjenjivati oprezno, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba odgovarajuće hidrirati te razmotriti praćenje bubrežne funkcije nakon uvođenja konkomitantnog liječenja te periodički nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova.

Srčani glikozidi (npr. digoksin): NSAIL-ovi mogu pogoršati zatajenja srca, smanjiti GFR te povećati razine glikozida u plazmi. Istodobna primjena ibuprofena i digoksina može povećati razine digoksina u serumu. Ako se ibuprofen koristi prema uputama (najdulje tijekom 3 dana) nije nužno kontrolirati razinu digoksina u serumu.

Litij: Postoje dokazi mogućeg porasta razina litija u plazmi. Ako se ibuprofen koristi prema uputama (najdulje tijekom 3 dana) nije nužno kontrolirati razinu litija u serumu.

Diuretici koji štede kalij: Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalijemije (preporučuje se kontrola kalija u serumu).

Fenitoin:

Istodobna primjena ibuprofena i fenitoina može povećati razine fenitoina u serumu. Ako se ibuprofen koristi prema uputama (najdulje tijekom 3 dana) nije nužno kontrolirati razinu fenitoina u serumu.

Metotreksat: Postoje dokazi mogućeg porasta razina metotreksata u plazmi. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do porasta koncentracija metotreksata te pojačati njegove toksične učinke.

Takrolimus: Kada se NSAIL-ovi daju s takrolimusom moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Ciklosporin: Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Kortikosteroidi: povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi: NSAIL-ovi mogu pojačati djelovanje antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).

Antitrombotični lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina: povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Sulfonilureja: Klinička ispitivanja pokazala su interakcije između NSAIL-ova i oralnih antidijabetika (sulfonilureje). Iako interakcije između ibuprofena i sulfonilureje do danas nisu opisane, pri istodobnoj primjeni preporučuje se kontrola glukoze u krvi kao mjera opreza.

Zidovudin: Postoje dokazi povećanog rizika od hemartroze i hematoma u HIV pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.

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

Baklofen: Nakon primjene ibuprofena može se razviti toksičnost baklofena.

Ritonavir: Ritonavir može povećati koncentracije NSAIL-ova u plazmi.

Aminoglikozidi: NSAIL-ovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

Kinolonski antibiotici: Podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju da NSAIL-ovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL-ove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.

Inhibitori CYP2C9: Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazala se povećana izloženost S (+)- ibuprofenu za približno 80-100 %. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ibuprofena uz istodobnu primjenu jakih inhibitora CYP2C9, osobito kada se s vorikonazolom ili flukonazolom primjenjuju visoke doze ibuprofena.

Kaptopril: Eksperimentalna ispitivanja upućuju na to da ibuprofen inhibira djelovanje kaptoprila na izlučivanje natrija.

Kolestiramin: Pri istodobnoj primjeni ibuprofena i kolestiramina apsorpcija ibuprofena odgođena je i smanjena (25 %). Lijekove treba primijeniti u razmaku od nekoliko sati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od spontanog pobačaja i srčanih malformacija te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Vjeruje se da rizik raste s dozom i trajanjem liječenja. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacije porastao je s manje od 1 % na približno 1,5 %.

Na životinjama se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do porasta pre i postimplantacijskog gubitka ploda te embriofetalne smrtnosti. Dodatno je prijavljena povećana incidencija različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, u životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina tijekom organogeneze.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena lijeka Ibuprofen forte Alkaloid može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Osim toga, prijavljena su suženja duktusa arteriosusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga se ibuprofen se ne smije primjenjivati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće osim ako je nužno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava začeti, ili koja je u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće, liječenje treba provoditi najnižom mogućom dozom te trajati što je kraće moguće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja duktusa arteriosusa treba razmotriti nakon izloženosti lijeku Ibuprofen forte Alkaloid tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena lijeka Ibuprofen forte Alkaloid mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženja duktusa arteriosusa.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim suženjem/zatvaranjem ductus arteriosusa i plućnom hipertenzijom),
- disfunkciji bubrega koja može progredirati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom (vidjeti iznad);

majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, zbog antiagregacijskog učinka koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama,
- inhibiciji kontrakcija uterusa s posljedičnim odgođenim ili produljenim porodom.

Zbog toga je ibuprofen kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se izlučivati u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Zasad nema poznatih štetnih učinaka za dojenčad pa za kratkotrajno liječenje boli i vrućice preporučenim dozama općenito nije potrebno prekidanje dojenja.

Plodnost

Postoje neki dokazi da tvari koji inhibiraju ciklooksigenazu / sintezu prostaglandina mogu imati štetno djelovanje na plodnost u žena zbog utjecaja na ovulaciju. Taj je utjecaj reverzibilan nakon prekida liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pri kratkotrajnoj primjeni ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Popis nuspojava navedenih u nastavku sadrži sve nuspojave za koje se saznalo tijekom liječenja ibuprofenom, uključujući i one tijekom dugotrajnog liječenja visokim dozama u bolesnika s reumatskim bolestima. Navedene učestalosti (koje obuhvaćaju i one prijavljene rjeđe od učestalosti vrlo rijetko) odnose se na kratkotrajnu primjenu dnevnih doza do najviše 1200 mg ibuprofena za oblike koji se primjenjuju peroralno te najviše 1800 mg za supozitorije.

Za sljedeće se nuspojave mora uzeti u obzir da su uglavnom ovisne o dozi i različite od osobe do osobe.

Uočene nuspojave najčešće zahvaćaju gastrointestinalni sustav. Nuspojave su uglavnom ovisne o dozi, osobito rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja koji je ovisan o rasponu doza i trajanju liječenja.

Peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, mogu se pojaviti osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene su zabilježeni mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacije kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je uočen gastritis.

Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca koji su bili povezani s primjenom NSAIL-a.

Klinička ispitivanja ukazuju da primjena ibuprofena, osobito u visokoj dozi (2400 mg na dan) može biti povezana s malo povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Opisane su egzacerbacije upalnih stanja povezanih s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) u vrijeme primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je to povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Ako se tijekom primjene lijeka Ibuprofen forte Alkaloid pojave znakovi infekcije, ili se pogoršaju, bolesnik se bez odlaganja treba obratiti liječniku. Potrebno je utvrditi postoji li indikacija za antimikrobno/antibiotsko liječenje.

Pri dugotrajnom liječenju potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.

Bolesnika treba uputiti da u slučaju pojave nekog od simptoma reakcija preosjetljivosti (što se može dogoditi i pri prvoj primjeni) odmah obavijesti liječnika i prestane uzimati lijek Ibuprofen forte Alkaloid. Može biti potrebna hitna liječnička pomoć.

Bolesnika treba uputiti da prestane uzimati lijek i odmah se javi liječniku ako se pojavi jaka bol u gornjem abdomenu, melena ili hematemeza.

U nastavku su navedene nuspojave koje se povezuju s ibuprofenom, razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalosti su definirane kao:

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: $\geq 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Egzacerbacija upalnih stanja povezanih s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa), u iznimnim se slučajevima tijekom vodenih kozica mogu javiti komplikacije u obliku teških infekcija kože i mekih tkiva.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinske ulceracije u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa i nastajanje modrica na koži. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da prestane uzimati ovaj lijek, izbjegavati uzimanje analgetika i antipiretika prema vlastitoj procjeni te da se posavjetuje s liječnikom.
Poremećaji imunološkog		Reakcije preosjetljivosti koje obuhvaćaju ¹ :

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
sustava	Manje često	Urtikariju i pruritus.
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: edem lica, oticanje jezika i larinksa, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ili teški šok), egzacerbacija astme.
	Nepoznato	Reaktivnost dišnog sustava uključujući astmu, bronhospazam ili dispneju.
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Psihoteične reakcije, depresija.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaji središnjeg živčanog sustava kao što su glavobolja, omaglica, nesanica, agitacija, razdražljivost ili umor.
	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis ²
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida.
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus.
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, palpitacije i edem, infarkt miokarda.
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis.
Poremećaji probavnog sustava	Često	Gastrointestinalne smetnje kao što su bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, dijareja, flatulencija, konstipacija, žgaravica, povraćanje i manji gubitak krvi putem probavnog sustava koji u iznimnim slučajevima može uzrokovati anemiju.
	Manje često	Gastrointestinalne ulceracije, perforacija ili krvarenje u gastrointestinalnom sustavu, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis i nastanak intestinalnih striktura nalik dijafragmama, pankreatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Disfunkcija jetre, oštećenje jetre, osobito pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Različiti kožni osipi.
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu) Alopecija.
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Rijetko može doći do oštećenja tkiva bubrega (papilarna nekroza) i povišene koncentracije ureje u plazmi; povišene koncentracije uratne kiseline u krvi.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	Vrlo rijetko	Nastanak edema, osobito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti popraćen akutnom insuficijencijom bubrega.
Pretrage	Rijetko	Snižene razine hemoglobina

Opis odabranih nuspojava

¹ Uz liječenje ibuprofenom prijavljene su reakcije preosjetljivosti. One mogu obuhvaćati nespecifične alergijske reakcije i anafilaksiju, reaktivnost dišnog sustava koja obuhvaća astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili različite kožne poremećaje, uključujući različite osipe, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem i, rjeđe, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem).

² Patogenetski mehanizam aseptičnog meningitisa uzrokovanog lijekovima nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu povezanom s NSAIL-ovima upućuju na imunosnu reakciju (prema vremenskoj povezanosti s uzimanjem lijeka te povlačenjem simptoma nakon prekida uzimanja lijeka). Pojedini slučajevi simptoma aseptičnog meningitisa (kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili poremećaji svijesti) uočeni su tijekom liječenja ibuprofenom u bolesnika s već postojećim autoimunim bolestima (kao što su sistemski eritemski lupus, mješovita bolest vezivnog tkiva).

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

Doze ibuprofena koje premašuju 400 mg/kg mogu izazvati simptome toksičnosti dok se rizik od toksičnih učinaka ne može isključiti uz doze iznad 100 mg/kg.

Simptomi

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, bolove u abdomenu ili, rjeđe, dijareju. Također su mogući nistagmus, zamagljen vid, tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. U ozbiljnijim slučajevima trovanja uočeni su toksični učinci na središnji živčani sustav i manifestiraju se kao vrtoglavica, omaglica, omamljenost, ponekad ekscitacija i dezorijentiranost, gubitak svijesti ili koma. Bolesnici ponekad razviju konvulzije. U ozbiljnim slučajevima trovanja može doći do metaboličke acidoze. Mogu se javiti hipotermija i hiperkalijemija te se produljiti protrombinsko vrijeme/ INR, vjerojatno zbog interferencije s djelovanjem cirkulirajućih čimbenika koagulacije. Može doći do akutnog zatajenja bubrega, oštećenja jetre, hipotenzije, respiratorne depresije i cijanoze. Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije. U bolesnika koji boluju od astme moguća je egzacerbacija astme.

Zbrinjavanje

Ne postoji specifičan antidot.

Liječenje treba biti simptomatsko i potporno te uključivati održavanje prohodnog dišnog puta i praćenje srčanih i vitalnih parametara do stabilizacije. Peroralna primjena aktivnog ugljena ili pražnjenje želuca treba se razmotriti ako se bolesnik javi unutar jednog sata od ingestije potencijalno toksične količine. Ako se ibuprofen već apsorbirao, mogu se primijeniti alkalne tvari kako bi se potaknulo izlučivanje kiselog ibuprofena urinom. Ako su konvulzije česte ili dulje traju, treba ih

liječiti intravenskom primjenom diazepama ili lorazepama. Za astmu treba dati bronhodilatatore. Potrebno je obratiti se lokalnom centru za kontrolu otrovanja za savjet.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Protuupalnim i antireumatskim lijekovi, nesteroidni lijekovi; derivati propionske kiseline

ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) koji ima dokazanu djelotvornost na uobičajenim pokusnim životinjskim modelima upale putem inhibicije sinteze prostaglandina. U ljudi ibuprofen smanjuje bol, oticanje i vrućicu povezane s upalom. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička djelotvornost ibuprofena dokazana je u simptomatskom liječenju blage do umjereno teške boli kao što je zubobolja i glavobolja te u simptomatskom liječenju vrućice.

Analgetska doza za djecu iznosi 7 do 10 mg/kg po dozi, s maksimalnom dozom od 30 mg/kg na dan. Ibuprofen forte Alkaloid sadrži ibuprofen koji je u otvorenom ispitivanju pokazao nastup antipiretskog djelovanja nakon 15 minuta te smanjenje vrućice u djece do 8 sati.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istodobno. Neka farmakodinamička ispitivanja pokazuju da je pri primjeni jednokratnih doza ibuprofena od 400 mg unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s neposrednim otpuštanjem (81 mg) učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita bio smanjen. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u djece. Podaci u literaturi potvrđuju da se apsorpcija, metabolizam i eliminacija ibuprofena u djece odvija na isti način kao u odraslih.

Apsorpcija

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

Distribucija

Vezanje na proteine plazme iznosi oko 99 %.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon metaboliziranja u jetri (hidroksilacije, karboksilacije, konjugacije) farmakološki inaktivni metaboliti se potpuno izlučuju, uglavnom putem bubrega (90 %) te putem žuči. Poluvijek eliminacije u zdravih osoba, kao i u bolesnika s bolestima jetre ili bubrega, iznosi od 1,8 do 3,5 sati.

Oštećenje funkcije bubrega

S obzirom da se ibuprofen i njegovi metaboliti primarno eliminiraju putem bubrega, u bolesnika s različitim stupnjem oštećenja bubrega farmakokinetika djelatne tvari može biti promijenjena. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega prijavljeno je smanjeno vezanje na proteine, povišena razina ukupnog ibuprofena i slobodnog (S)-ibuprofena u plazmi, veće vrijednosti AUC-a (S)-ibuprofena te povećani omjer AUC-a enantiomera (S/R) u odnosu na zdrave pojedince. U završnom stadiju bolesti bubrega u bolesnika podvrgnutih dijalizi slobodna frakcija ibuprofena iznosila je otprilike 3 %, u usporedbi s otprilike 1 % u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može dovesti do

nakupljanja metabolita ibuprofena. Značaj ovih učinaka nije poznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti također dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Alkoholna bolest jetre s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije značajno utjecala na farmakokinetičke parametre. Bolest jetre može promijeniti dispozicijsku kinetiku ibuprofena. U bolesnika s cirozom i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh 6-10 bodova) zapaženo je u prosjeku dvostruko produljenje poluvijeka, a omjer AUC-a enantiomera (S/R) bio je značajno manji u odnosu na zdrave pojedince što upućuje na poremećaj metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti također dio 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena tijekom pokusa na životinjama uglavnom se očitovala u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom sustavu.

In vitro i *in vivo* ispitivanja nisu dala klinički relevantne dokaze o mogućem mutagenom djelovanju ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu pronađeni dokazi kancerogenog djelovanja ibuprofena.

Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u kunića i doveo do poremećaja implantacije u različitim životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala su da ibuprofen prolazi kroz placentu. Nakon primjene doza toksičnih za majku u potomaka štakora došlo je do povećane incidencije malformacija (ventrikularnih septalnih defekata).

Procjena rizika za okoliš (ERA)

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicerol (E422)

ksantanska guma (E415)

celuloza, mikrokristalična

karmelozanatrij (E466)

polisorbat 80 (E433)

dinatrijev edetat

sukraloza (E955)

citratna kiselina hidrat (E330)

natrijev citrat dihidrat (E331)

natrijev benzoat (E211)

aroma grožđa

(sadrži propilenglikol (E1520)

aromatične tvari)

aroma za prikrivanje okusa

(sadrži propilenglikol (E1520)

aromatične pripravke)

simetikon emulzija (30 %)

natrijev klorid

voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 ml oralne suspenzije pakirano je u bočicu od smeđeg stakla (vrste III) volumena 125 ml sa zatvaračem sigurnim za djecu (PP).

Kartonska kutija sadrži jednu bocu i jednu graduiranu štrcaljku za usta. Štrcaljka za usta od 5 ml graduirana je na 1,25 ml; 2,5 ml; 3,75 ml i 5 ml za odmjeravanje doza.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Ovaj lijek predstavlja rizik za vodeni okoliš (vidjeti dio 5.3). Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija

Tel: +386 1 300 42 90

Fax: +386 1 300 42 91

e-mail: info@alkaloid.si

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

Broj odobrenja: HR-H-266357208

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. ožujka 2020.

Datum obnove odobrenja: 20. rujna 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

9. listopada 2024.