

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Spidifen 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena (*in situ* nastaje sol ibuprofena s L-argininom).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta sadrži 16,7 mg saharoze i 82,7 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, filmom obložene tablete, oblika kapsula, dimenzija 19 mm x 9,5 mm ± 0,1 mm, debljine 7,1 mm ± 0,2 mm, s urezom na jednoj strani,.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blagih do umjerenih bolova raznog podrijetla i naravi (glavobolja, zubobolja, bolovi u zglobovima i mišićima, dismenoreja).

Za snižavanje povišene tjelesne temperature.

Lijek Spidifen 400 mg filmom obložene tablete je indiciran u odraslih i djece starije od 12 godina (tjelesne težine ≥ 40 kg).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Odrasli i djeca starija od 12 godina (tjelesne težine ≥ 40 kg):

Početna doza je 400 mg (1 tableta). Po potrebi doza od 400 mg može se uzimati svakih 4-6 sati.

Maksimalna dnevna doza (u 24 sata) ne smije biti veća od 1200 mg (3 tablete).

Pedijatrijska populacija

Ovaj lijek nije namijenjen djeci mlađoj od 12 godina jer pojedinačna doza od 400 mg sadrži više ibuprofena nego što je preporučeno za tu dob.

Starije osobe i bolesnici sa smanjenom srčanom funkcijom:

U starijih osoba i osoba sa smanjenom srčanom funkcijom potreban je oprez i primjena uz liječnički nadzor zbog mogućeg profila nuspojava.

Oštećenje funkcije jetre:

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom. Primjena Spidifena je kontraindicirana kod teškog jetrenog zatajenja (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije bubrega:

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Primjena Spidifena je kontraindicirana kod teškog bubrežnog zatajenja (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Tabletu treba progutati s vodom (200 mL vode) bez žvakanja.

Preporuča se uzimanje Spidifena s hranom u osoba s osjetljivim želucem.

Trajanje liječenja

Ukoliko 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.

Ukoliko 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.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- anamneza hipersenzitivnih reakcija (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) na acetilsalicilatnu kiselinu (ASA) ili drugi nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL)
- anamneza gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije, uslijed primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova
- aktivni ili anamneza rekurentnih peptičkih ulkusa/krvarenja (dvije ili više epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja)
- drugo aktivno krvarenje poput cerebrovaskularnog krvarenja ili ulceroznog kolitisa
- teški oblik bubrežnog i/ili jetrenog zatajenja
- hemoragična diateza
- treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)
- teški oblik srčanog zatajenja (NYHA IV)
- djeca mlađa od 12 godina. (tjelesne težine manje od 40 kg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se svesti na najmanju mjeru uzimanjem najnižih djelotvornih doza i to tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike).

Utjecaj na gastrointestinalni sustav

Istodobna primjena ibuprofena i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući specifične inhibitore ciklooksigenaze 2 mora se izbjegavati.

U starijih bolesnika postoji povećan rizik od nuspojava uslijed primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, naročito od pojave gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, koje mogu imati smrtni ishod.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije, koje mogu imati smrtni ishod, su prijavljeni pri primjeni svih nesteroidnih protuupalnih lijekova i mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, sa ili bez pojave simptoma upozorenja ili prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od pojave GI krvarenja, ulceracija ili perforacija raste s povećanjem doze nesteroidnih protuupalnih lijekova u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako su praćeni krvarenjem i perforacijom (vidjeti dio 4.3) te u starijih bolesnika. Ovi bolesnici moraju započeti liječenje najmanjom mogućom dozom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti primjenu kombinirane terapije sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe), kao i u bolesnika koji uzimaju istodobnu terapiju niskim dozama acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji povećavaju rizik od gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti niže i dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, posebno starije dobi, moraju prijaviti svaki neobičan gastrointestinalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), osobito u početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji povećavaju rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, inhibitori agregacije trombocita (acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Ukoliko tijekom primjene Spidifenadođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka nužno je odmah prekinuti.

Nesteroidni protuupalni lijekovi moraju se davati s oprezom bolesnicima s anamnezom gastrointestinalne bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

Prije početka liječenja potreban je oprez i savjetovanje bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajivanju srca, budući da je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, posebno u visokoj dozi (2400 mg dnevno) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne ukazuju na to da primjena niskih doza ibuprofena (≤ 1200 mg dnevno) povećava rizik od arterijskih trombotičnih događaja.

U bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim srčanim zatajenjem (NYHA II-III), dokazanom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću ibuprofen se smije primijeniti samo nakon pažljive procjene, a visoke doze (2400 mg dnevno) se trebaju izbjeđavati.

Pažljiva procjena je potrebna i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika od pojave kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) posebno ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg dnevno).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih Spidifenom. 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

Rizici dugotrajnog redovnog uzimanja analgetika su analgetska glavobolja i analgetska nefropatija. Potreban je oprez kod početka primjene terapije s ibuprofenom u bolesnika sa značajnom dehidracijom.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Potreban je oprez u bolesnika s poremećajem koagulacije i oštećenjem funkcije jetre, srca ili bubrega.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Spidifen 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 Spidifen 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.

Respiratorni poremećaji

U osoba s pozitivnom anamnezom bronhalne astme ili alergijskih bolesti može doći do pojave bronhospazma. U bolesnika s astmom lijek se smije koristiti samo ako je neophodno i uvijek pod izravnim liječničkim nadzorom.

SLE i miješane bolesti vezivnog tkiva

Potreban je oprez u bolesnika koji boluju od sistemnog eritematoznog lupusa ili drugih bolesti vezivnog tkiva.

Aseptički meningitis

Aseptični meningitis opažen je rijetko u bolesnika liječenih ibuprofenom. Iako je ova nuspojava vjerojatnija u bolesnika sa sistemnim eritematoznim lupusom i drugim bolestima vezivnog tkiva, također je prijavljena u bolesnika koji nisu imali kroničnu bolest stoga to treba uzeti u obzir kod davanja lijeka.

Smanjenje plodnosti u žena

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu smanjiti plodnost u žena utjecajem na ovulaciju. Ovo stanje je reverzibilno nakon prekida terapije.

Poremećaji vida

Budući da su tijekom primjene ibuprofena vrlo rijetko prijavljene promjene na očima, u slučaju poremećaja vida preporučuje se prestati s primjenom ibuprofena i napraviti oftalmološki pregled.

Poremećaji vrijednosti pretraga

Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu dovesti do povišenih vrijednosti pretraga funkcije jetre.

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 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).

U iznimnim slučajevima *varicella virus* (vodene kozice) može uzrokovati ozbiljne infekcije kože i komplikacije u mekim tkivima. Ne može se isključiti uloga nesteroidnih protuupalnih lijekova u pogoršanju ovih infekcija, te se preporučuje izbjegavati primjenu Spidifen 400 mg obložene tablete u slučaju infekcije ovim virusom.

Pedijatrijska populacija (adolescenti od 12 do 18 godina)

Postoji rizik od bubrenog oštećenja u dehidrirane djece između 12 i 18 godina.

Sadržaj saharoze

Spidifen 400 mg filmom obložene tablete sadrže 16,7 mg saharoze po tableti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza- izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 82,7 mg natrija po jednoj tableti, što odgovara 4,1% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je izbjegavati primjenu ibuprofena sa sljedećim lijekovima:

Acetilsalicilatna kiselina: istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline se ne preporučuje zbog povećanog rizika od nuspojava.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, kada se ti lijekovi uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da klinički značajan učinak nije vjerojatan kod povremene primjene ibuprofena (vidjeti dio 5.1).

Ostali lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore

ciklooksigenaze-2: Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidnih protuupalnih

lijekova jer je moguće povećanje rizika od nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Furosemid i tiazidski diuretici: diuretski učinak furosemda i tiazidskih diuretika može biti umanjen, vjerojatno zbog retencije natrija povezane s inhibicijom sinteze prostaglandina u bubrežima.

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

Antikoagulansi: nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati efekt antikoagulansa kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivi: ibuprofen može smanjiti učinak antihipertenziva. Posljedično, istodobna primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova i ACE-inhibitora ili beta-blokatora može biti povezana s povećanim rizikom od akutnog bubrežnog zatajenja.

Digoksin, fenitoin, litij: u literaturi su opisani pojedinačni slučajevi povećanja vrijednosti digoksina, fenitoina i litija u krvi kod istodobnog uzimanja ibuprofena.

Metotreksat: ibuprofen može povećati koncentraciju metotreksata u krvi.

Zidovudin: istodobna primjena zidovudina i ibuprofena može povećati rizik od hemartroze i hematoma u HIV(+) hemofiličnih bolesnika.

Takrolimus: istodobna primjena ibuprofena i takrolimusa može povećati rizik od nefrotoksičnosti zbog smanjene sinteze prostaglandina u bubregu.

Oralni hipoglikemici, inzulin: ibuprofen pojačava hipoglikemični efekt oralnih hipoglikemika i inzulina. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu.

Ciklosporin: istodobna primjena ciklosporina i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od ciklosporinske nefrotoksičnosti.

Vorikonazol, flukonazol: istodobna primjena ibuprofena i vorikonazola ili flukonazola može dovesti do povećane koncentracije ibuprofena u krvi i povećane izloženosti ibuprofenu.

Mifepriston: kod istodobne primjene mifepristona i nesteroidnih protuupalnih lijekova može doći do povećane izloženosti nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Teoretski može doći do smanjene učinkovitosti mifepristona zbog antiprostaglandinskog efekta nesteroidnih protuupalnih lijekova. Studije o utjecaju jednokratne ili ponavljane primjene ibuprofena počevši na dan administracije prostaglandina (ili po potrebi) nisu pokazale nepovoljan utjecaj na djelovanje mifepristona niti ukupne kliničke efikasnosti protokola prekida trudnoće.

Kinolonski antibiotici: istodobna primjena kinolona i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik za nastanak konvulzija.

Biljni ekstrakti: Ginkgo biloba može potencirati rizik od krvarenja kod uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Aminoglikozidi: nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti ekskreciju aminoglikozida.

Interakcije ibuprofena s rezultatima dijagnostičkih pretraga:

Vrijeme krvarenja: može se produljiti vrijeme krvarenja do 1 dan nakon prekida terapije.

Koncentracija glukoze u krvi: može se smanjiti.

Klirens kreatinina: može se smanjiti.

Hematokrit ili hemoglobin: mogu se smanjiti.

Urea u krvi (BUN test), serumski kreatinin i kalij: mogu se povećati.

Jetrene pretrage: može doći do povišenih vrijednosti transaminaza.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povećani rizik od spontanog pobačaja, srčanih malformacija i gastrohize nakon uzimanja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Apsolutni rizik od srčanih malformacija raste s manje od 1% na 1,5%. Izgleda da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. Pokazalo se da kod životinja primjena inhibitora sinteze prostaglandina izaziva povećani predimplantacijski i postimplantacijski gubitak ploda i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, u životinja koje su tijekom organogeneze dobivale inhibitor sinteze prostaglandina zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, upotreba Spidifena može uzrokovati oligohidroamnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Pored toga, bilo je izvješća o suženju ductusa arteriosusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, koji su se većinom povukli nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće Spidifen 400 se ne smije davati, osim ako to nije neophodno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti, odnosno žena u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti najmanja moguća, a vrijeme uzimanja što je moguće kraće. Nakon izlaganja Spidifenu, nekoliko dana nakon 20. tjedna trudnoće, trebalo bi razmotriti antenatalno praćenje oligohidroamniona i suženja ductusa arteriosusa. Uporabu Spidifena treba prekinuti ako se otkrije oligohidroamnion ili suženje ductusa arteriosusa.

Svi inhibitori sinteze prostaglandina tijekom trećeg tromjesečja trudnoće mogu dovesti:

u fetusa do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje ductusa arteriosusa i pulmonalna hipertenzija);
- renalne disfunkcije (vidjeti gornji tekst).

u majke i fetusa krajem trudnoće do:

- mogućeg produljenja vremena krvarenja i antiagregacijskog učinka koji može nastati i pri vrlo niskim dozama;

- inhibicije kontrakcija uterusa koja dovodi do odgađanja ili produljenja porođaja.
Zbog toga je Spidifen 400 kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metabolički produkti prelaze u majčino mlijeko. Kako štetni učinci na novorođenče nisu poznati, dojenje općenito nije neophodno prekinuti kod kratkotrajnog uzimanja u preporučenim dozama za blagu do umjerenu bol ili povišenu temperaturu.

Plodnost

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu smanjiti plodnost u žena utjecajem na ovulaciju. Ovo stanje je reverzibilno nakon prekida terapije. Ako žena koja uzima ibuprofen pokušava zatrudnjeti, doza mora biti što je manja moguća, a vrijeme terapije što je kraće moguće.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Omaglica i glavobolja su moguće nuspojave nakon uzimanja nesteroidnih protuupalnih lijekova te mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Jednokratna doza ili uzimanje ibuprofena kroz kraće vrijeme ne zahtjeva posebne mjere opreza. Spidifen stoga ima manji utjecaj na ove sposobnosti.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su uglavnom povezane s farmakološkim učinkom ibuprofena na sintezu prostaglandina.

Poremećaji probavnog sustava: najčešće zabilježene nuspojave odnose se na probavni sustav. Edem, hipertenzija i zatajenje srca su opaženi kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da primjena ibuprofena, posebno visokih doza (2400 mg dnevno) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarktom miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Frekvencija nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama učestalosti:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$
Nepoznato	Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Poremećaji probavnog sustava:

Vrlo često:	dispepsija, proljev
Često:	bolovi u abdomenu, flatulencija

Manje često: peptički ulkus, gastrointestinalno krvarenje, povraćanje, melena, gastritis
Rijetko: gastrointestinalna perforacija, konstipacija, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti
Nepoznato: anoreksija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Nepoznato: edem

Srčani poremećaji:

Nepoznato: zatajenje srca, Kunisov sindrom

Krvožilni poremećaji:

Nepoznato: arterijska tromboza, hipertenzija, hipotenzija

Poremećaji živčanog sustava:

Često: glavobolja, omaglica

Nepoznato: aseptički meningitis, psihotična reakcija, depresija

Poremećaji uha i labirinta:

Rijetko: tinitus, poremećaji sluha

Poremećaji oka:

Rijetko: zamagljen vid, ambliopija, promjene percepcije boja

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Često: poremećaj kože, osip, svrbež

Manje često: angioedem, purpura, pruritus, urtikarija

Vrlo rijetko: teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alergijski vaskulitis

Nepoznato: reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcije fotosenzibilnosti.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: trombocitopenija, agranulocitoza, hemolitična anemija, aplastična anemija, granulocitopenija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: hematurija, dizurija

Vrlo rijetko: akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza, intersticijski nefritis

Poremećaji jetre i žuči:

Rijetko: žutica, promjene jetrene funkcije

Pretrage:

Rijetko: promjene funkcije jetre (povišene transaminaze)

Poremećaji imunološkog sustava:

Anafilaktička ili anafilaktoidna reakcija uglavnom se javlja u bolesnika s anamnezom preosjetljivosti na acetilsalicilatnu kiselinu i druge nesteroidne protuupalne lijekove. Takve reakcije se također mogu javiti u osoba koje ranije nisu pokazivale preosjetljivost na te lijekove. Reakcije preosjetljivosti opisuju se kao:

Manje često: alergijske reakcije

Rijetko: generalizirana reakcija preosjetljivosti (anafilaksija)

Infekcije i infestacije:

Nepoznato: pogoršanje kožnih reakcija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja:

Manje često: astma, pogoršanje astme, bronhospazam, dispneja

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Nepoznato: mišićno-koštana ukočenost

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki:

Nepoznato: menstrualni poremećaji

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

Slučajevi predoziranja zabilježeni su u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika.

Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

Prilikom dugotrajne primjene doza koje su više od preporučenih ili predoziranja mogu se pojaviti renalna tubularna acidoza i hipokalemija.

Simptomi

Općenito, simptomi predoziranja uključuju mučninu, bolove u želucu, povraćanje (krvi) i proljev (krvavi), omaglicu, spazme, nistagmus, diplopiju, glavobolju i tinitus. U slučaju ozbiljne intoksikacije javljaju se poremećaji bubrežne funkcije, hipotenzija, gubitak svijesti i koma (nije jasno uzrokuje li poremećaj renalne funkcije intoksikacija ili prateća hipotenzija).

Postupak kod predoziranja

Za ibuprofen nema specifičnog antidota. Potrebno je isprati želudac što je prije moguće. Ako je moguće, bolesnik treba povratiti. U slučaju nesvijesti bolesnika treba razmotriti ispiranje želuca te učiniti korekciju elektrolita.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nesteroidni lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen je sintetski protuupalni analgetik s izraženom antipiretskom aktivnošću.

Ibuprofen je prvi derivat fenilpropionske kiseline. Inhibitor je sinteze proteina s analgetskim, antipiretskim i protuupalnim djelovanjem. Analgetska aktivnost je nenarkotičkog tipa.

Ibuprofen je potentni inhibitor sinteze prostaglandina na perifernoj razini.

Kao i kod ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova, mehanizam djelovanja ibuprofena povezan je s reverzibilnom inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX), odgovornog za pretvorbu arahidonske kiseline u ciklične endoperokside i smanjenje sinteze tromboksana (TXA₂), prostaciklina (PGI₂) i prostaglandina (PG).

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niskih doza 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 min poslije primjene acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg).

Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibuprofen (derivat fenilpropionske kiseline) je racemični spoj u kojem enantiomer (S⁺) posjeduje gotovo cijelu farmakološku aktivnost.

Spidifen, zahvaljujući prisutnosti aminokiseline arginin, omogućuje veću topljivost ibuprofena i osigurava brzu apsorpciju djelatne tvari nakon primjene kroz usta. Klinička ispitivanja pokazuju da Spidifen omogućuje bržu apsorpciju lijeka u odnosu na tradicionalne farmaceutske oblike (vršna koncentracija u plazmi postiže se ranije) sa značajno višom bioraspoloživošću unutar prvog sata po primjeni lijeka.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se unutar 15 do 30 minuta, a ibuprofen se u plazmi može detektirati već 5 do 10 minuta nakon primjene kroz usta. Ovaj učinak je posebno blagotvoran u kliničkim uvjetima (npr. intenzivna bol) gdje je brzi analgetički učinak važan. Uzimanje ibuprofena s hranom usporava oralnu apsorpciju. Kada se uzima uz objed, vršne koncentracije smanjene su za 30 do 50% te je vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi odgođeno za 30 do 60 minuta, no ukupni stupanj apsorpcije nije promijenjen.

Distribucija

Volumen raspodjele je 0,8-0,11 l/kg. Ibuprofen sporo prolazi u sinovijalnu tekućinu te dostiže značajno manje koncentracije od onih u plazmi u isto vrijeme. Na proteine plazme, prvenstveno albumine, veže se 99% ibuprofena.

Biotransformacija

Ibuprofen se uglavnom razgrađuje u jetri u neaktivne spojeve (dva metabolita i njihove konjugate s glukuronskom kiselinom).

Eliminacija

Ibuprofen se izlučuje bubregom u obliku inaktivnih metabolita. Poluvrijeme eliminacije iznosi 1,8-2 sata. Prilikom primjene Spidifena 400 nisu nađeni dokazi o nakupljanju ibuprofena ili njegovih metabolita te je izlučivanje lijeka nakon 24 sata gotovo potpuno.

Posebne populacije

Starije osobe

Nema dokaza o nakupljanju ili retenciji u specifičnim tjelesnim odjeljcima. Stoga nije potrebno prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Bubrežno oštećenje

Blago do umjereno bubrežno oštećenje ne uzrokuje produženje vremena poluživota u plazmi. Bolesnici s terminalnom bubrežnom bolesti ne smije uzimati ibuprofen jer se povećava rizik od sistemske akumulacije (vidjeti dio 4.3).

Jetreno oštećenje

Postoji malo dokaza o promjenama u farmakokinetici u bolesnika s blagom jetrenom bolesti. Bolesnici s ozbiljnom jetrenom bolesti ne smije uzimati ibuprofen jer se povećava rizik od sistemske akumulacije (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika ibuprofena u djece od 12 godina na dalje je slična kao i u odrasloj populaciji.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Brža apsorpcija ibuprofena (*in situ* sol ibuprofena s L-argininom) u odnosu na običan ibuprofen rezultira u bržem analgetskom djelovanju.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne otkrivaju štetnost na ljude osim lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu dobivene konvencionalnim farmakološkim studijama o toksičnosti, genotoksičnosti i kancerogenom potencijalu.

Glede toksičnosti na reprodukciju i razvoj pokazalo se da ibuprofen inhibira ovulaciju u hCG-stimuliranim zečevima te je narušena implantacija u različitim životinjskim vrstama (zec, štakor i miš). Studije o toksičnosti na reprodukciju provedene na štakorima i zečevima dokazale su prolaz ibuprofena kroz placentu; kod primjene toksične doze primijećena je povećana incidencija malformacija (npr. ventrikularni septalni defekt).

Studije na mladim životinjama nisu provedene.

U ranom životu štakora i u novorođenim zečevima ibuprofen suprimira renalni COX2 i prostanoide koji su važni regulatori renalnog razvoja i renalne funkcije što ukazuje na potencijalne neželjene efekte kod administracije ibuprofena u ranom postnatalnom životu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

L-arginin,
natrijev hidrogenkarbonat,
krospovidon,
magnezijev stearat,

Ovojnica:

hipromeloza,
saharoza,
titanijev dioksid (E171),
Makrogol 4000.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

12 filmom obloženih tableta; 2 blistera (Al//PE/Al) sa po 6 filmom obloženih tableta

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca, 10, 20091 – Bresso (Milano), Italija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-287190928

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. lipanj 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibanj 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. studenoga 2024.