

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NEOFEN FORTE

400 mg, filmom obložena tableta

ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna NEOFEN FORTE 400 mg filmom obložena tableta sadrži 60,95 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamno ružičasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta.

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 liječenje:

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

Dužina terapije do 3 dana.

4.2 Doziranje i način primjene

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

Doziranje

Za primjenu kroz usta te isključivo za kratkotrajnu primjenu.

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

Potrebna doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Ne smije proći manje od 4 sata između pojedinačnih doza.

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (tjelesne težine ≥ 40 kg):

400 mg u pojedinačnoj dozi, do tri puta na dan s razmakom između doza od 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 premašiti u bilo kojem 24-satnom periodu.

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.

Pedijatrijska populacija:

NEOFEN FORTE u obliku filmom obloženih tableta od 400 mg nije prikladan za djecu mlađu od 12 godina (tjelesne težine manje od 40 kg). Za doziranje u djece postoje prikladniji oblici (tekući).

Stariji bolesnici: Nije potrebna posebna prilagodba doze. Potreban je oprez kod ove skupine bolesnika zbog mogućeg profila nuspojava (vidjeti dio 4.4).

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 preporuča se uzimanje s hranom.

NEOFEN FORTE filmom obložene tablete trebaju se uzeti s dosta tekućine tijekom ili nakon obroka. Tablete se trebaju progutati cijele te se ne smiju žvakati, lomiti, drobiti ili sisati 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.
- U anamnezi reakcija preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih antireumatika (NSAR).
- Bolesnici s aktivnim peptičkim vriedom ili krvarenjem u probavnom sustavu, odnosno anamnezom recidivirajućeg peptičkog vrieda/kvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
- Bolesnici s anamnezom krvarenja iz gastrointestinalnog sustava ili perforacijom, povezano s prethodnom terapijom NSAR-ima.
- Teško srčano zatajenje (NYHA stupanj IV).
- Teško zatajenje jetre.
- Teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min).
- Stanja koja obuhvaćaju povećanu sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje (uključujući cerebrovaskularno).
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće.
- Djeca mlađa od 12 godina starosti (tjelesne težine manje od 40 kg).

4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Opće mjere opreza

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te u nastavku gastrointestinalne i krvožilne učinke).

Kao i drugi NSAR lijekovi i ibuprofen može maskirati simptome infekcije.

Tijekom produljene primjene analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povišenim dozama lijeka.

Tijekom istodobne primjene alkohola, nuspojave povezane s djelatnom tvari, posebice one povezane s gastrointestinalnim ili središnjim živčanim sustavom, mogu se povećati prilikom uzimanja NSAR lijekova (vidjeti dio 4.5).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAR lijekove, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o peptičkom vriedu (vidjeti dio 4.3) i drugim oboljenjima probavnog sustava npr. ulcerozni kolitis i Crohnova bolest prilikom primjene NSAR lijekova budući je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, koje mogu imati i smrtni ishod, zabilježene su kod svih NSAR lijekova bilo kada tijekom primjene, s ili bez upozoravajućih simptoma i prijašnjih anamnestičkih podataka o ozbiljnim gastrointestinalnim događajima.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu je povećan s većim dozama NSAR lijekova u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vriedu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija, vidjeti dio 4.3) i u starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti u nastavku i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu ibuprofena s drugim NSAR lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika aditivnih učinaka (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na bolesti probavnog sustava (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

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

Ukoliko tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka je potrebno odmah prekinuti.

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez pri primjeni ibuprofena u bolesnika koji pate od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu, kronični rinitis ili alergijske bolesti, stoga što ibuprofen u tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam, urtikariju ili angioedem.

Srčani poremećaji, bubrežni poremećaji i poremećaji jetre

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca s obzirom da primjena nesteroidnih antireumatika može uzrokovati pogoršanje funkcije bubrega. Redovito istodobno uzimanje raznih analgetika dodatno povećava taj rizik (vidjeti dio 4.5). U tih bolesnika potrebno primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće trajanje uz kontroliranje funkcije bubrega, posebno u bolesnika na dugotrajnoj terapiji (vidjeti dio 4.3).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez (razgovor s liječnikom ili ljekarnikom) prije početka liječenja u bolesnika s anamnestičkim podacima o hipertenziji i/ili zatajenju srca, budući je pri primjeni NSAR lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine, hipertenzija i nastanak edema (vidjeti dio 4.8).

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg na dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom nastanka arterijskih trombotičnih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. \leq 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan). Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja liječenja bolesnika s faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Dermatološki učinci

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, rijetko su prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći rizik pojave ovih reakcija na samom početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje ibuprofenom potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas se ne može ustvrditi koliko NSAR lijekovi doprinose pogoršanju tih infekcija. Stoga se preporuča izbjegavati primjenu u slučaju vodenih kozica (vidjeti dio 4.8).

Sistemske eritematozne bolesti (SLE) i miješane bolesti vezivnog tkiva

Nužan je oprez u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom i miješanim bolestima vezivnog tkiva zbog povećanog rizika od aseptičkog meningitisa (vidjeti u nastavku te dio 4.8).

Alergijske reakcije

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabilježene su vrlo rijetko. Liječenje se mora prekinuti na prvi znak reakcije preosjetljivosti nakon primjene/uzimanja ibuprofena. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

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, imaju nazalne polipe ili kroničnu opstruktivnu respiratornu bolest postoji povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se pojaviti kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Djelovanje na bubrege

Treba biti oprezan prilikom primjene ibuprofena u bolesnika s dehidracijom, posebno u djece, adolescenata i starijih jer postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega.

Kao i kod primjene drugih NSAR lijekova, 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 NSAR lijekova može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi, te time i smanjenje perfuzije bubrega što može potaknuti dekompenzaciju bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom su oni s poremećenom funkcijom bubrega, srčanim zatajenjem, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore i stariji bolesnici. Bolesnici se obično oporave nakon prekida terapije NSAR lijekovima.

Općenito govoreći, uobičajeno uzimanje analgetika, posebice kombinacije 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. Stoga se treba izbjegavati.

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenjem funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Djelovanje 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).

Hematološki učinci

Ibuprofen, kao i ostali NSAR lijekovi, može inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja u zdravih osoba.

Aseptički meningitis

U rijetkim slučajevima primijećen je aseptički meningitis u bolesnika liječenih ibuprofenom. Iako se to češće dešava u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i odgovarajućim bolestima vezivnog tkiva, slični su slučajevi primijećeni u bolesnika bez prisutne podležeće kronične bolesti.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

NEOFEN FORTE 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 NEOFEN FORTE primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Pomoćne tvari

NEOFEN FORTE filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom lapp laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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:

<p>Istodobna primjena ibuprofena i:</p>	<p>Mogući učinci:</p>
<p><i>Drugi NSAR-i, uključujući salicilate i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2</i></p>	<p>Kao rezultat sinergističkog učinka, istodobna primjena nekoliko NSAR-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAR lijekovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><i>Srčani glikozidi</i></p>	<p>NSAR-i mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi.</p>
<p><i>Kortikosteroidi</i></p>	<p>Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena i kortikosteroida jer oni mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili krvarenja iz probavnog sustava) (vidjeti dijelove</p>
<p><i>Antikoagulansi</i></p>	<p>NSAR-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4). U slučaju istodobne primjene preporučuje se praćenje koagulograma.</p>
<p><i>Antitrombotici (npr. klopidogrel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina</i></p>	<p>Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja s NSAR-om (vidjeti dio 4.4).</p>
<p><i>Acetilsalicilatna kiselina</i></p>	<p>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, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.4).</p>
<p><i>Litij</i></p>	<p>Istodobna primjena ibuprofena i lijekova s litijem može povisiti serumske koncentracije tih lijekova. Potrebna je provjera razina litija u serumu.</p>

<i>Diuretici, ACE inhibitori, beta blokatori i blokatori angiotenzin II receptora)</i>	NSAR lijekovi mogu smanjiti učinak antihipertenziva kao što su ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori i diuretici. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAR-a. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora, beta blokatora ili blokatora angiotenzin II receptora i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti dobro hidrirani te se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja, a zatim povremeno. Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje razina kalija.
<i>Metotreksat</i>	NSAR lijekovi mogu inhibirati tubularnu sekreciju metotreksata i smanjiti klirens metotreksata. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata te povećanja njegovog toksičnog učinka. Stoga se mora izbjegavati istodobna primjena NSAR 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.
<i>Ciklosporin</i>	Povećan rizik nefrotoksičnosti uz NSAR lijekove. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.
<i>Takrolimus</i>	Povećan rizik nefrotoksičnosti kada se NSAR lijekovi primjenjuju s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.
<i>Zidovudin</i>	Povećanje rizika hematološke toksičnosti kada se NSAR lijekovi primjenjuju sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koji su istodobno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.
<i>Kinolonski antibiotici</i>	Pokusi na životinjama ukazuju na povećan rizik kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istodobnoj primjeni NSAR-a. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAR i kinolone mogu imati povećan rizik pojave konvulzija.
<i>CYP2C9 inhibitori</i>	Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povisiti izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povišena 80 - 100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno daje potentan inhibitor CYP2C9, pogotovo kada se daju visoke doze ibuprofena zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.
<i>Sulfonilurea</i>	NSAR-i mogu pojačati učinak lijekova koji sadrže sulfonilureu. Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije kod bolesnika koji su liječeni sulfonilureom i dobili ibuprofen. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.
<i>Kolestiramin</i>	Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može smanjiti apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Klinička važnost ovoga nije poznata.
<i>Aminoglikozidi</i>	NSAR lijekovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.
<i>Biljni preparati</i>	Ginkgo biloba može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAR lijekova.

<i>Mifepriston</i>	Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti lijeka zbog antiprostaglandinskog djelovanja NSAR-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni podaci pokazuju da istodobna primjena NSAR-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.
<i>Alkohol</i>	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.
<i>Fenitoin</i>	Istodobna primjena ibuprofena može povisiti serumske koncentracije fenitoina. Nije nužna provjera razina fenitoina u serumu pri pravilnoj primjeni (najduže 4 dana).
<i>Probenecid i sulfinpirazon</i>	Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

4.6 Plodnost trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja, 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.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ibuprofen se ne smije primijeniti osim ako nije nužno. Ukoliko se ibuprofen primjenjuje kod žena koje pokušavaju začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je davati najnižu dozu kroz najkraći mogući period.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom)
- bubrežnoj disfunkciji, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidroamnionom.

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

- mogućem produženju vremena krvarenja
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Trudovi i porod

Za vrijeme trudova i tijekom poroda ne preporuča 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 preporuča se kod žena koje pokušavaju začeti. Kod žena koje imaju problema sa začećem ili koje prolaze testove utvrđivanja neplodnosti treba razmotriti prekid terapije ibuprofenom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Primjena ibuprofena može utjecati na vrijeme reakcije bolesnika. Zabilježeni su omaglica, umor, 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 zapažene nuspojave NSAR lijekova su nuspojave probavnog sustava. Mogu se javiti: mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, gastrointestinalna hemoragija, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je zabilježena pojava gastritisa, želučanog vrieda ili vrieda na dvanaesniku te gastrointestinalna perforacija.

Poremećaji imunološkog sustava: Zapažene su reakcije preosjetljivosti na ibuprofen. Ove se reakcije mogu očitovati kao: (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, (b) reakcije dišnog sustava koje obuhvaćaju astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili (c) raznovrsne promjene kože, uključujući razne vrste osipa, svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem, a vrlo rijetko multiformni eritem te bulozne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).

Infekcije i infestacije: Zabilježene su egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fascitisa) u podudarnosti s primjenom NSAR lijekova. 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 komplikacija infekcija kože i mekih tkiva za vrijeme vodenih kozica (vidjeti također „Infekcije i infestacije“ i dio 4.4).

Srčani i krvožilni poremećaji: Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od nastanka arterijskih trombotičnih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca povezani s primjenom NSAR lijekova.

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 ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ 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	Anafilaksija
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija do razine životno ugrožavajućeg šoka
Psijihijatrijski poremećaji	Manje često	Nesanica, anksioznost

	Rijetko	Depresija, stanje zbuđenosti, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica, glavobolja
	Manje često	Parestezija, somnolencija
	Rijetko	Optički neuritis
Poremećaji oka	Manje često	Smanjenje funkcije vida
	Rijetko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Smetnje sluha, tinitus, vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4)
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, krvarenje u probavnom sustavu
	Manje često	Gastritis, vried na dvanaesniku, vried na želucu, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sustavu
	Vrlo rijetko	Pankreatitis
	Nepoznato	Kolitis i Crohnova bolest
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Ozljeda jetre
	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, svrbež, purpura, angioedem, fotosenzitivnost
	Vrlo rijetko	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, bulozne dermatoze (reakcije) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu).
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS). Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	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 sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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 pokazati kroz 4-6 sati. Najčešći simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, bolove u abdomenu, letargiju i omamljenost. Simptomi središnjeg živčanog sustava (SŽS) uključuju glavobolju, tinitus, omaglicu, konvulzije i gubitak svijesti. Rijetko su zabilježeni nistagmus, metabolička acidoza, 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. 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. Gastrička lavaža i potporne mjere se preporučaju ako uzeta količina prelazi 400 mg/kg tijekom proteklog sata. Za najnovije informacije, potrebno je obratiti se lokalnom centru za kontrolu otrovanja.

Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek (NSAR), 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. Ta svojstva omogućuju simptomatsko ublažavanje upale, boli i vrućice. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

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).

Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u maternici te time smanjuje mirovanje unutar maternice i aktivan pritisak, periodične kontrakcije maternice i količinu prostaglandina koji se otpušta u cirkulaciju. Pretpostavlja se da ove promjene objašnjavaju ublažavanje menstrualne boli. Ibuprofen inhibira renalnu sintezu prostaglandina koja može dovesti do zatajenja bubrega, retencije tekućine i zatajenja srca u bolesnika s povećanim rizikom (vidjeti dio 4.3).

Prostaglandini su povezani s ovulacijom te stoga primjena lijekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina može utjecati na plodnost u žena (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

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. U ograničenim ispitivanjima, ibuprofen je nađen u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

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

Djeca

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 indeks 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 znatno 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 različitim 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:

Laktoza hidrat

Škrob, prethodno geliran

Povidon

Celuloza, mikrokristalična

Karmelozanatrij, umrežena

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Talk

Magnezijev stearat

Film ovojnica:

Talk

Makrogol 6000

Boja titanijev dioksid (E171)

Hipromeloza

Poliakrilat, 30 - postotna disperzija

Boja carmoisine (E122)

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg spremnika

10 (1x10) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. PROIZVOĐAČ

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Proizvođač gotovog lijeka

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

Nositelj dozvole za stavljanje lijeka u promet

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-1970/21 od 01.10.2021. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTVA LIJEKA

10/2021.