

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NEOFEN RAPID 684 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 684 mg ibuprofen lizina, što odgovara 400 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete dimenzija 19,0 x 9,0 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NEOFEN RAPID indiciran je u liječenju sljedećih stanja:

- blagih do umjereno bolnih stanja (npr. bol u leđima, zubobolja, bol u mišićima, bol u zglobovima, menstrualna bol, neuropatska bol)
- akutne faze migrene s aurom ili bez nje te za liječenje tenzijskih glavobolja
- boli uslijed obične prehlade i gripe.

NEOFEN RAPID je namijenjen za primjenu u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne mase ≥ 40 kg).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Početna doza: jedna filmom obložena tableta. Nakon toga, po potrebi svaka 4 sata još jednu filmom obloženu tabletu.

Maksimalna dnevna doza iznosi 3 filmom obložene tablete (1200 mg ibuprofena).

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

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze. Zbog profila mogućih nuspojave potreban je oprez (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez kod primjene u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. NEOFEN RAPID je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez kod doziranja kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. NEOFEN RAPID je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

NEOFEN RAPID se ne smije primjenjivati u djece mlađe od 12 godina i tjelesne mase manje od 40 kg budući da zbog visokog sadržaja djelatne tvari ovaj farmaceutski oblik nije prikladan za ovu dobnu skupinu (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta i samo za kratkotrajnu primjenu.

Filmom obložene tablete trebaju se progutati cijele, s dovoljno tekućine. Bolesnicima s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje ovog lijeka s hranom.

Trajanje primjene

Ukoliko se kod adolescenata ovaj lijek mora primjenjivati dulje od 3 dana ili ako se simptomi bolesti pogoršaju, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Odrasli moraju potražiti savjet liječnika ako simptomi bolesti traju ili se pogoršaju, ili ako se ovaj lijek mora primjenjivati dulje od 3 dana (u slučaju migrene) ili 4 dana (u slučaju boli).

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih i dijelu 6.1
- bolesnici koji su prethodno razvili reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) kao odgovor na acetilsalicilatnu kiselinu, ibuprofen ili druge nesteroidne protuupalne lijekove
- teško zatajenje jetre, zatajenje bubrega ili zatajivanje srca (NYHA stupanj IV)
- anamnestički podatak o gastrointestinalnom krvarenju ili perforaciji koji su povezani s prethodnim uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL); aktivni peptički ulkus ili krvarenje, odnosno anamnestički podatak o recidivirajućem peptičkom ulkusu ili krvarenju (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- cerebrovaskularna ili druga aktivna krvarenja
- hematopoetski poremećaji
- teška dehidracija uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine
- posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)
- djeca mlađa od 12 godina i tjelesne mase manje od 40 kg.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

Starije osobe

Starije osobe imaju veću učestalost nuspojava na NSAIL lijekove, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2). Stariji bolesnici su izloženi povećanom riziku od nuspojava.

Oprez je potreban u bolesnika koji imaju:

- sistemski eritemski lupus ili miješanu bolest vezivnog tkiva, zbog povećanog rizika od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8)
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- poremećaje probavnog sustava i kroničnu upalnu bolest crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest) (vidjeti dio 4.8)
- anamnestički podatak o hipertenziji i/ili zatajivanju srca jer je pri uzimanju NSAIL lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine, hipertenzija i nastanak edema
- poremećaj funkcije bubrega jer može doći do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8)
- poremećaj funkcije jetre (vidjeti dio 4.3 i 4.8)
- nakon većih kirurških zahvata
- u bolesnika koji pate od alergijskog rinitisa, nosnih polipa ili kronične opstruktivne respiratorne bolesti jer postoji povećan rizik od razvoja alergijskih reakcija koje se mogu očitovati kao napadaji astme (analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija
- u bolesnika s anamnestičkim podatkom o alergijskim reakcijama na druge tvari jer kod njih postoji povećan rizik od reakcija preosjetljivosti nakon primjene ovog lijeka.

Drugi NSAIL lijekovi: Treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci: Potreban je oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) prije početka liječenja u bolesnika s hipertenzijom i/ili zatajivanjem srca u anamnezi, jer su prijavljeni slučajevi retencije tekućine, hipertenzije i edema povezanih s terapijom NSAIL lijekovima.

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

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan).

Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem), naročito 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.

Gastrointestinalni učinci: Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su pri uzimanju svih NSAIL lijekova, bilo kada tijekom liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja te bez obzira na anamnestički podatak o prethodnim gastrointestinalnim događajima.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je s povećanjem doze NSAIL lijekova, u bolesnika s anamnezom želučanog ulkusa, osobito ako je kompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih osoba. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom raspoloživom dozom.

Kod ovih bolesnika potrebno je razmotriti kombinirano liječenje protektivnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe), kao i kod bolesnika koji uzimaju niske doze acetilsalicilatne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati gastrointestinalne rizike (vidjeti dio 4.5). Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito starije osobe moraju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebice gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama liječenja.

Oprez se savjetuje bolesnicima koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antiagregacijski lijekovi poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Kad u bolesnika koji uzimaju ibuprofen dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, uzimanje lijeka treba prekinuti.

NSAIL lijekove treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do pogoršanja (vidjeti dio 4.8).

Dermatološki učinci: Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrozu (TEN), reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu 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, varicela može biti uzrok ozbiljnih kožnih komplikacija i infekcija mekog tkiva. Nije moguće isključiti utjecaj NSAIL lijekova na pogoršanje tih infekcija. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ibuprofena tijekom infekcije virusom varicela.

Respiratorni učinci: U bolesnika koji boluju od ili s anamnezom bronhijalne astme ili alergije, može doći do pogoršanja bronhospazma.

Dodatne informacije: Vrlo su rijetko zabilježene teške reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Liječenje ibuprofenom treba prekinuti čim se primijete prvi znakovi reakcije preosjetljivosti te se moraju poduzeti potrebne medicinske mjere.

Ibuprofen može privremeno inhibirati agregaciju trombocita. Potrebno je pažljivo motriti bolesnike s poremećajem koagulacije.

Kod dugotrajne primjene ibuprofena potrebna je redovita kontrola funkcije jetre i bubrega te krvne slike.

Prilikom produljene primjene bilo kojeg analgetika, može doći do pogoršanja glavobolja. U tom slučaju potrebno je uputiti bolesnika da prekine liječenje i potraži medicinsku pomoć. U bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje liječene analgeticima, potrebno je razmotriti mogućnost da su glavobolje uzrokovane prekomjernom primjenom analgetika.

Prilikom istodobnog konzumiranja alkohola s NSAIL lijekovima može doći do povećanja nuspojava povezanih s djelatnom tvari, osobito onih koje se odnose na gastrointestinalni sustav ili središnji živčani sustav (vidjeti dio 4.5).

Učinci na bubrege: Učestala i dugotrajna primjena analgetika, osobito kombinacije nekoliko lijekova za ublažavanje boli, može dovesti do daljnjeg narušavanja funkcije i oštećenja bubrega (analgetska nefropatija).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija: NEOFEN RAPID 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 RAPID 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.

Djeca i adolescenti: Postoji rizik poremećaja bubrežne funkcije u dehidrirane djece i adolescenata.

Učinci na jetru: poremećaj funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Smanjena ženska plodnost: Vidjeti dio 4.6.

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ibuprofen treba izbjegavati u kombinaciji sa:

Acetilsalicilatnom kiselinom: zbog povećanog rizika od razvoja nuspojava, osim ako je primjenu acetilsalicilatne kiseline u niskim dozama preporučio liječnik (vidjeti dio 4.4).

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

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).

Ostalim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2: istodobnu primjenu dvaju ili više lijekova iz skupine NSAIL treba izbjegavati jer se može povećati rizik od razvoja nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena u kombinaciji sa:

Kortikosteroidima: mogu povećati rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansima: NSAIL lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa poput varfarina (vidjeti dio 4.4). U pojedinačnim su slučajevima zabilježene interakcije između ibuprofena i antikoagulansa. Preporučuje se kontrola statusa zgrušavanja krvi.

Mifepristonom: NSAIL lijekovi se ne smiju primjenjivati 8–12 dana nakon primjene mifepristona, s obzirom na to da lijekovi iz skupine NSAIL mogu smanjiti učinak mifepristona.

Fenitoinom: moguće je povećanje razine fenitoina u serumu. Provjera razine fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna ako se lijek ispravno primjenjuje (najdulje tijekom 4 dana).

Antitromboticima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivima (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina-II) i diureticima: budući da lijekovi iz skupine NSAIL mogu oslabiti učinak ovih lijekova. U nekim slučajevima u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta receptora ili antagonista angiotenzina-II s djelatnim tvarima koje inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega i razvojem akutnog zatajenja bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati te razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka uzimanja kombinirane terapije te zatim periodički. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti koju izazivaju lijekovi iz skupine NSAIL.

Srčanim glikozidima poput digoksina: NSAIL lijekovi mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju (GFR) i povećati razinu glikozida u plazmi. Istodobna primjena ibuprofena s digoksinom može povećati njihovu razinu u plazmi. Provjera razine digoksina u serumu u pravilu nije potrebna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najdulje 4 dana).

Ciklosporinom: povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Litijem: istodobna primjena lijekova iz skupine NSAIL s litijem može dovesti do povećanja razine litija u plazmi. Provjera razine litija u serumu u pravilu nije potrebna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (do 4 dana).

Probenecidom i sulfipirazonom: mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Diureticima koji štede kalij: istodobna primjena može dovesti do hiperkalijemije. Preporučuje se provjera kalija u serumu.

Metotreksatom: primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata u plazmi te pojačati njegove toksične učinke.

Zidovudinom: postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih (+) hemofilicara koji istodobno primaju zidovudin i ibuprofen.

Sulfonilureje: klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL lijekova i antidijabetika (derivata sulfonilureje). Iako do sada nisu opisane interakcije između ibuprofena i derivata sulfonilureje, preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka.

Takrolimusom: rizik od nefrotoksičnosti je povećan kad se NSAIL lijekovi primjenjuju istodobno s takrolimusom.

Kinolonskim antibioticima: ispitivanja na životinjama pokazuju da lijekovi iz skupine NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove iz skupine NSAIL i kinolone imaju povećan rizik za razvoj konvulzija.

CYP2C9 inhibitorima: istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati 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, osobito kada se visoke doze ibuprofena daju zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.

Alkoholom: istodobno konzumiranje alkohola može povećati nuspojave povezane s primjenom NSAIL lijekova, osobito onih koje se odnose na gastrointestinalni sustav ili središnji živčani sustav.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrionalni/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 pokazali su povećani pre- i postimplantacijski gubitak embrija te embriofetalnu smrtnost. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogeneze. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramniju uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Također, postoje izvješća o konstrikciji duktusa arteriozusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Zbog toga se tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen smije davati samo ako je to neophodno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili žena u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti najmanja moguća, a vrijeme uzimanja što je moguće kraće.

Antenatalno praćenje oligohidramnija i konstrikcije duktusa arteriozusa potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja ibuprofenu tijekom nekoliko dana, počevši od 20. tjedna trudnoće nadalje. Ako se pronađe oligohidramnija ili konstrikcija duktusa arteriozusa, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- izložiti fetus:
 - kardiopulmonarnoj toksičnosti (preuranjena konstrikcija/zatvaranje duktusa arteriozusa i plućna hipertenzija)
 - bubrežnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajivanja bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore);
- na kraju trudnoće, izložiti majku i novorođenče:
 - mogućem produljenom vremenu krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
 - inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produljenim porođajem.

Zbog toga je ibuprofen kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu u niskim koncentracijama prijeći u majčino mlijeko. Budući da do sada nisu poznati štetni učinci za dojenče, tijekom kratkotrajnog liječenja preporučenim dozama dojenje najčešće nije potrebno prekinuti. Ako je indicirana dulja primjena odnosno uzimanje većih doza, potrebno je razmotriti prijevremeni prestanak dojenja.

Plodnost

Postoje određeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu utjecati na ovulaciju i uzrokovati smanjenu plodnost u žena. Ova pojava je reverzibilna nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

NEOFEN RAPID ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tijekom primjene ibuprofena, također i one koje su se pojavile pri dugotrajnoj primjeni visokih doza lijeka kod reumatskih bolesnika. Popis sljedećih nuspojava obuhvaća i vrlo rijetke nuspojave, odnosi se na kratkotrajnu primjenu oralnih oblika ibuprofena u maksimalnoj dnevnoj dozi do 1200 mg ili supozitorija u dozi do 1800 mg.

Sljedeće nuspojave pretežno ovise o dozi i interindividualnim razlikama.

Nuspojave povezane s primjenom ibuprofena dane su niže, klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od više ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Najčešće opažene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Nuspojave su najčešće ovisne o dozi. Rizik od krvarenja u probavnom sustavu posebice ovisi o dozi i vremenu trajanja terapije.

Mogu se pojaviti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često primijećen je i gastritis.

Tijekom terapije lijekovima iz skupine NSAIL zabilježeni su edemi, hipertenzija i kongestivno zatajivanje srca.

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

Opisana je egzacerbacija infekcija (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) povezana sa sistemskom primjenom NSAIL lijekova. Ovo je možda povezano s mehanizmom djelovanja lijekova skupine NSAIL.

Ako se tijekom uzimanja ibuprofena pojave ili se pogoršaju znaci infekcije, bolesniku se preporučuje da bez odlaganja posjeti liječnika. Potrebno je provjeriti postoji li indikacija za antiinfektivnu/antibiotsku terapiju.

Pri dugotrajnoj terapiji treba redovito kontrolirati krvnu sliku.

Bolesnika treba uputiti da u slučaju pojave simptoma reakcije preosjetljivosti odmah obavijesti liječnika i prestane uzimati ibuprofen. Pojavi li se neki od tih simptoma, što je moguće i pri prvom uzimanju lijeka, nužna je hitna liječnička pomoć.

Bolesnika treba uputiti da odmah prekine primjenu lijeka i da se javi liječniku ako osjeti jaku bol u gornjem dijelu trbuha ili se pojavi melena ili hematemeza.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo rijetko	Egzacerbacija infekcija (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa). U iznimnim slučajevima može doći do pojave ozbiljnih infekcija kože i komplikacija mekog tkiva tijekom infekcije varicela virusom.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski ulkusi u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i modrice. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da odmah prestane uzimati lijek, suzdrži se od uzimanja analgetika ili antipiretika te da se javi liječniku.
Poremećaji imunološkog sustava		Reakcije preosjetljivosti koje se sastoje od ¹ :
	manje često	Urtikarija i pruritus
	vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu uključivati oticanje lica, jezika i grkljana, dispneju, tahikardiju, hipotenziju (anafilaksija, angioedem ili teški šok). Pogoršanje astme.
	nepoznato	Reakcije dišnih putova mogu uključivati astmu, bronhospazam ili dispneju
Psihijatrijski poremećaji	vrlo rijetko	Psihoteične reakcije, depresije
Poremećaji živčanog sustava	manje često	Poremećaji središnjega živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesanice, agitacije, razdražljivosti i umora
	vrlo rijetko	Aseptički meningitis ²
Poremećaji oka	manje često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	rijetko	Tinitus
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	Srčana insuficijencija, palpitacije, edemi, srčani infarkt
	nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	često	Gastrointestinalne tegobe poput abdominalne boli, mučnine, dispepsije, proljeva, flatulencije, konstipacije, žgaravice, povraćanja i manjih gubitaka krvi u probavnom sustavu, koja u iznimnim slučajevima mogu prouzročiti anemiju.
	manje često	Gastrointestinalni ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis
	vrlo rijetko	Ezofagitis, dijafragmalne striktore crijeva, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko	Poremećaj funkcije jetre, oštećenje jetre, osobito kod dugotrajnog liječenja, zatajenje jetre, akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	Različiti kožni osipi
	vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR), (uključujući multififormni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija
	nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcije fotosenzibilnosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	rijetko	Oštećenja bubrežnog tkiva (papilarna nekroza) i povišene koncentracije ureje u serumu
	vrlo rijetko	Edemi, osobito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis povezan s akutnom insuficijencijom bubrega.
Pretrage	rijetko	Smanjena razina hemoglobina

¹ Nakon primjene ibuprofena zabilježene su reakcije preosjetljivosti. One mogu uključivati:

- nespecifične alergijske reakcije i anafilaksiju
- reakcije dišnog sustava, npr. astmu, pogoršanje astme, bronhospazam, dispneju
- različite reakcije na koži, uključujući različite vrste osipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem te rjeđe eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem).

² Patogeni mehanizam lijekom induciranog aseptičkog meningitisa nije potpuno razjašnjen. Međutim, dostupni podaci vezani uz aseptički meningitis povezan s primjenom lijekova iz skupine NSAIL ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenske povezanosti s unosom lijeka i nestajanja simptoma nakon prekida terapije). Tijekom primjene ibuprofena u bolesnika s autoimunim bolestima (poput sistemskog eritemskog lupusa, miješane bolesti vezivnog tkiva) primijećeni su pojedinačni slučajevi aseptičkog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu ili dezorijentaciju.

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

Primjena doze veće od 400 mg/kg u djece mogu uzrokovati simptome predoziranja. U odraslih nije tako jasan učinak odgovora na dozu. Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5–3 sata.

Simptomi

Kod većine će bolesnika uzimanje klinički relevantne količine nekog od NSAIL lijekova uzrokovati mučninu, povraćanje, bol u epigastriju, a rjeđe proljev. Moguća je pojava tinitusa, glavobolje i gastrointestinalnog krvarenja. Teža otrovanja lijekovima iz skupine NSAIL praćena su toksičnim učincima na središnji živčani sustav koji se manifestiraju pojavom vrtoglavice, pospanosti, ponekad ekscitiranosti i dezorijentacije ili kome. Ponekad u bolesnika može doći do razvoja konvulzija. Teška otrovanja može pratiti hiperkalemija i metabolička acidoza. Protrombinsko vrijeme/INR se može produljiti vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutnog zatajenja bubrega i oštećenja funkcije jetre. Može se razviti hipotenzija, respiratorna depresija i cijanoza. U bolesnika s astmom može doći do pogoršanja astme. Moguća je pojava nistagmusa, zamućenog vida i gubitka svijesti.

Liječenje

Nema specifičnog antidota.

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno te treba održavati prohodnost dišnih putova i pratiti akciju srca i vitalne znakove dok se stanje ne stabilizira. Može se razmotriti oralna primjena aktivnog ugljena ili ispiranje želuca unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. Ukoliko se ibuprofen već apsorbirao, mogu se dati alkalne tvari kako bi potaknule izlučivanje ibuprofena urinom kao kiseline. U slučaju pojave učestalih ili produljenih konvulzija, treba dati diazepam ili lorazepam intravenski. U slučaju astme treba dati bronhodilatatore. Od Centra za kontrolu otrovanja može se zatražiti medicinski savjet.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; Derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen, derivat propionske kiseline, je lijek NSAIL skupine za koji je, na uobičajenim životinjskim modelima, dokazana djelotvornost posredstvom inhibicije sinteze prostaglandina. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, otok i povišenu tjelesnu temperaturu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen lizin je lizinska sol ibuprofena. Nakon oralne primjene, ibuprofen lizin disocira na ibuprofensku kiselinu i lizin. Lizin nema poznatu farmakološku aktivnost, ali povećava topljivost ibuprofena u vodi i time dovodi do brže apsorpcije. Farmakološka svojstva ibuprofen lizina stoga su jednaka onima ibuprofenske kiseline.

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 zamićen 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 značajna interakcija nije vjerojatna (vidjeti dio 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Većina farmakokinetičkih podataka dobivena nakon primjene ibuprofena također se odnosi na ibuprofen lizin.

Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu starijih osoba.

Podaci iz ograničenih ispitivanja pokazuju da ibuprofen u vrlo malim količinama prelazi u majčino mlijeko.

Nakon oralne primjene, ibuprofen se djelomično apsorbira u želucu, a potpuno se apsorbira u tankom crijevu. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija), farmakološki neaktivni metaboliti se potpuno izlučuju, uglavnom bubrezima (90%), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije kod zdravih osoba i kod bolesnika s bolestima jetre i bubrega je 1,8 – 3,5 sata, a vezanje na proteine plazme iznosi 99%.

Nakon oralne primjene lizinske soli ibuprofena već se nakon 35 minuta postižu vršne koncentracije u plazmi, budući da se odvija brza apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama toksičnost ibuprofena manifestirala se je 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 kancerogenosti na miševima i štakorima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima. Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da ibuprofen prolazi u posteljicu, ali nisu dala dokaz teratogenog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

H A L M E D
04 - 03 - 2024
O D O B R E N O

Povidon K30 (E1201)
Hipromeloza (15 mPas) (E464)
Prosolv SMCC 90 (celuloza, mikrokristalična, silikonizirana)
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Talk (E553b)
Magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Makrogolpoli(vinilni alkohol), kopolimer, graftirani (Kollicoat IR)
Talk (E553b)
Titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-306907439

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. travnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 02. listopada 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

H A L M E D
04 - 03 - 2024
ODOBRENO

03. ožujka 2024.