

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Neofen neo-forte 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Neofen neo-forte 400 mg tablete su bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, dimenzija 15,7 × 6,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek je namijenjen za primjenu u odraslih bolesnika i adolescenata starijih od 12 godina (tjelesne mase 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.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za primjenu kroz usta te isključivo za kratkotrajnu primjenu.

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

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

Potrebna doza ovisi o dobi i tjelesnoj masi bolesnika.

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

400 mg u pojedinačnoj dozi, do tri puta na dan s razmakom između doza od 4 do 6 sati.

Najveća 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 razdoblju.

Trajanje liječenja

Ako se kod odraslih ovaj lijek mora primjenjivati dulje od 3 dana u slučaju vrućice i dulje od 5 dana u slučaju boli, ili ako se simptomi ne povuku ili pogoršaju, bolesnika treba savjetovati da se obrati liječniku.

Ako je u djece starije od 12 godina, uključujući i adolescente, lijek potrebno uzimati dulje od 3 dana, odnosno ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

H A L M E D

08 - 08 - 2024

ODOBRENO

Pedijatrijska populacija

Neofen neo-forte u obliku tableta od 400 mg nije prikladan za djecu mlađu od 12 godina (tjelesne mase manje od 40 kg). Za doziranje u djece postoje prikladniji oblici (tekući).

Starije osobe

Nije potrebna posebna prilagodba doze, osim kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre kada je potrebno individualno prilagoditi dozu. Potreban je oprez i praćenje kod primjene u ove skupine bolesnika (vidjeti dio 4.4. i 4.8.).

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 želucom preporučuje se uzimanje s hranom.

Tablete se trebaju 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 (NSAIL).
 - U anamnezi krvarenje iz gastrointestinalnog sustava ili perforacija, povezano s prethodnom terapijom NSAIL-ima.
 - Aktivni peptički vrijed ili krvarenje u probavnom sustavu, odnosno u anamnezi recidivirajući peptički vrijed/krvarenje u probavnom sustavu (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).
 - Teško srčano zatajenje (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4.).
 - Teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.).
 - Teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).
 - Stanja koja obuhvaćaju povećanu sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje (uključujući cerebrovaskularno).
 - Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedostatnim unosom tekućine).
 - Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- Djeca mlađa od 12 godina starosti (tjelesne mase manje od 40 kg).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opće mjere opreza

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2. te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene u nastavku).

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 NSAIL-a (vidjeti dio 4.5.).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati fatalni ishod.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu ibuprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika nastanka vrijeda ili krvarenja pri višim dozama NSAIL-a (vidjeti dio 4.5.).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu s mogućim fatalnim ishodom, prijavljeni su za sve NSAIL lijekove bilo kada tijekom liječenja, a mogu se javiti s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim gastrointestinalnim događajima.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu je povećan s većim dozama NSAIL-a u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu (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.

Kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) potrebno je razmotriti kod ovih 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.).

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 istovremeno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrijeda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Ako tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

NSAIL-e je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom bolesti probavnog sustava (npr. ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

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

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (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 zatajenjem 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 liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenjem funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega, retenciju tekućine i edeme pri primjeni NSAIL-a (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

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.

Učinci 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 NSAIL-a, dugotrajna primjena ibuprofena može rezultirati renalnom papilarnom nekrozom i drugim patološkim promjenama bubrega. Renalna toksičnost primijećena je i u bolesnika u kojih prostaglandini u bubregu imaju kompenzatornu ulogu u održavanju normalne perfuzije bubrega. U tih bolesnika primjena NSAIL-a može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi te time i smanjenje perfuzije bubrega što može dovesti do zatajenja bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom su oni s poremećenom funkcijom bubrega, srčanim zatajenjem, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore i stariji bolesnici. Simptomi su obično reverzibilni nakon prekida terapije NSAIL-ima.

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 analgetike treba izbjegavati.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca, potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće trajanje uz kontroliranje funkcije bubrega, posebno u bolesnika na dugotrajnoj terapiji (vidjeti dio 4.3.).

Hematološki učinci

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

Respiratorni poremećaji

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

Dermatološki učinci

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), 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).

Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama

te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas, uloga NSAR lijekova u pogoršanju tih infekcija ne može se isključiti. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju oboljenja od vodenih kozica (vidjeti dio 4.8.).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Neofen neo-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 neo-forte 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.

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.

Učinci na jetru

Potreban je oprez pri primjeni u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Primjena lijeka je kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Aseptički meningitis

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju neki od sljedećih lijekova jer su u nekih bolesnika zabilježene interakcije:

Istodobna primjena ibuprofena i:	Mogući učinci:
<i>Drugi NSAIL-i, uključujući salicilate i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2</i>	Kao rezultat sinergističkog učinka, istodobna primjena nekoliko NSAIL-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sustavu. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.4.).
<i>Srčani glikozidi</i>	NSAIL-i mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi. Preporučuje se praćenje serumskih razina digoksina.
<i>Kortikosteroidi</i>	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 4.3. i 4.4.).
<i>Antikoagulansi</i>	NSAIL-i mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je

Istodobna primjena ibuprofena i:	Mogući učinci:
	varfarin (vidjeti dio 4.4.). U slučaju istodobne primjene preporučuje se praćenje koagulograma.
<i>Antitrombotici (npr. klopogrel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina</i>	Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja s NSAIL-om (vidjeti dio 4.4.).
<i>Acetilsalicilatna kiselina</i>	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 5.1.).
<i>Litij</i>	Istodobna primjena ibuprofena i lijekova s litijem može povisiti serumske koncentracije tih lijekova. Potrebna je provjera razina litija u serumu.
<i>Diuretici, ACE inhibitori, beta blokatori i blokatori angiotenzin II receptora</i>	NSAIL-i 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 NSAIL-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>	NSAIL-i 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 NSAIL-a 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 NSAIL-e. Pri kombiniranom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.
<i>Takrolimus</i>	Povećan rizik nefrotoksičnosti kada se NSAIL-i primjenjuju s takrolimusom. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.
<i>Zidovudin</i>	Povećanje rizika hematološke toksičnosti kada se NSAIL-

Istodobna primjena ibuprofena i:	Mogući učinci:
	i 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>	Podaci dobiveni na životinjama ukazuju na povećan rizik kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istodobnoj primjeni NSAID-a. Bolesnici koji uzimaju istodobno NSAID 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>Sulfonilureja</i>	NSAID-i mogu pojačati učinak lijekova koji sadrže sulfonilureju. Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije kod bolesnika koji su liječeni sulfonilurejom 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>	NSAID-i mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.
<i>Biljni preparati</i>	<i>Ginkgo biloba</i> može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAID-a.
<i>Mifepriston</i>	Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti lijeka zbog antiprostaglandinskog djelovanja NSAID-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni podaci pokazuju da istodobna primjena NSAID-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 razine fenitoina u serumu pri pravilnoj primjeni (najdulje 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 ukazuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan s manje od 1% na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

Kod životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina su veći gubitak ploda i prije i nakon njegove implantacije u stijenku maternice te povećanje embrio/fetalne smrtnosti. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogenetičkog razdoblja.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnion uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene. Stoga se ibuprofen ne smije uzimati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako nije prijeko potrebno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja ibuprofenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus* i plućna hipertenzija)
- oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, učinku inhibicije agregacije trombocita koji se može pojaviti već i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do zakašnjelog ili produljenog porođaja.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3. i 5.3.).

Trudovi i porod

Za vrijeme trudova i tijekom poroda ne preporučuje se davanje ibuprofena. Početak trudova može se odgoditi i produljiti njihovo trajanje sa sklonošću jakom krvarenju i kod majke i kod djeteta.

Dojenje

Prema do sada dostupnim ograničenim ispitivanjima, ibuprofen se može pojaviti u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama. Ibuprofen je potrebno izbjegavati kod dojenja.

Plodnost

Uporaba ibuprofena može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju začeti. 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 NSAIL-a su nuspojave probavnog sustava. Mogu se javiti: mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, gastrointestinalna hemoragija, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Manje često je zabilježena pojava gastritisa, želučanog 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 NSAIL-a. Ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene ibuprofena, bolesnika treba uputiti da se odmah javi liječniku.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U iznimnim slučajevima može doći do pojave teških infekcija kože i komplikacija mekih tkiva tijekom infekcije varičelom (vodenim kozicama) (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 NSAIL-a.

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s ibuprofenom prikazane su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Rinitis
	Rijetko	Aseptički meningitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
	Rijetko	Anafilaktična reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Insomnija, anksioznost
	Rijetko	Depresija, stanje konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Često	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.)
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Često	Dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, gastrointestinalna hemoragija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
	Manje često	Gastritis, vrijed na dvanaesniku, vrijed na želucu, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sustavu
	Vrlo rijetko	Pankreatitis
	Nepoznato	Egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Ozljeda jetre
	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, fotosenzitivnost
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući tubulointericijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega. Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (osobito kod dugotrajne primjene) povezani s povišenom urejom u serumu.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Edem

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Znakovi i simptomi toksičnosti nisu zabilježeni kod doza manjih od 100 mg/kg u 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

U 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 (može se pojaviti prilikom ozbiljnijeg doziranja), hipotermija, poremećaj bubrega, gastrointestinalno krvarenje, koma, apneja i depresija SŽS-a i respiratornog sustava. Zabilježeni su dezorijentacija, ekscitiranost te kardiovaskularna toksičnost, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. U slučaju značajnog predoziranja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Veće prekomjerne doze se obično dobro podnose ako nisu uzeti i drugi lijekovi.

Liječenje

Nema specifičnog antidota kod predoziranja ibuprofenom. Bolesnike treba liječiti simptomatski ovisno o potrebi. Treba razmotriti primjenu aktivnog ugljena unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. Ako je potrebno treba korigirati ravnotežu elektrolita. Za najnovije informacije, potrebno je obratiti se lokalnom centru za kontrolu otrovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek (NSAIL), derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim učincima. Za terapijske se učinke ibuprofena vjeruje da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira značajnim smanjenjem sinteze prostaglandina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da je zabilježen 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 glede 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 bubrežima. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom taj učinak nema posebnog značenja. U bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, zatajenjem srca ili jetrenom insuficijencijom, kao i kod stanja koja uključuju promjene plazmatskog volumena, inhibicija sinteze prostaglandina može uzrokovati akutno zatajenje bubrega, retenciju tekućine i zatajenje srca (vidjeti dio 4.3.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen je racemična smjesa (+)S- i (-)R-enantiomera.

Apsorpcija

Ibuprofen se brzo apsorbira iz probavnog sustava s apsolutnom oralnom 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 otprilike 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 približno 2 sata. Izlučivanje ibuprofena je praktički gotovo 24 sata nakon zadnje doze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ako ne postoji oštećenje funkcije bubrega, postoje male, klinički neznčajne razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju putem urina između mlađih i starijih.

Pedijatrijska populacija

Sistemska izloženost ibuprofenu nakon terapijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj masi (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne mase) u djece od godinu dana i više 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 pretežno u obliku lezija i ulceracija u probavnom sustavu.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenom djelovanju ibuprofena.

Ibuprofen inhibira ovulaciju u kunića i oslabio implantaciju u različitim životinja (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da ibuprofen prolazi u posteljicu. Nakon primjene doza toksičnih za majku, povećala se učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

HALMED

08 - 08 - 2024

ODOBRENO

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Povidon K30 (E1201)
celuloza, mikrokristalična (E460)
karmelozanatrij, umrežena
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
talk (E553b)
magnezijev stearat

Film-ovojnica:

Talk (E553b)
makrogol 6000
boja titanijev dioksid (E171)
hipromeloza (15 mPas) (E464)
poliakrilat, 30-postotna disperzija

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 ° C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

20 (2x10) tableta u PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-853713595

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 07. kolovoza 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. kolovoza 2024.

H A L M E D
08 - 08 - 2024
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

08. kolovoza 2024.