

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Berlistar forte 40 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 ml oralne suspenzije sadrži 500 mg tekućeg maltitola (E 965), 6,0 mg natrija, 1 mg natrijeva benzoata (E 211) i 0,0002 mg benzilnog alkohola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Bijela ili bjelkasta viskozna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Berlistar forte koristi se za kratkotrajno simptomatsko liječenje

- blage do umjerene boli
- vrućice.

Berlistar forte namijenjen je djeci od 10 kg tjelesne težine (od navršениh godinu dana), adolescentima i odraslima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje treba biti u skladu s vrijednostima navedenima u tablici u nastavku. U djece i adolescenata se Berlistar forte dozira u skladu s tjelesnom težinom, a u pravilu se daje 7-10 mg/kg tjelesne težine u pojedinačnoj dozi, do ukupne dnevne doze od najviše 30 mg/kg tjelesne težine.

Odgovarajući razmak između doza treba odrediti na temelju simptomatologije i maksimalne dnevne doze. Ne smije biti manji od 6 sati. Preporučena maksimalna dnevna doza ne smije se prekoračiti.

Ako je djeci i adolescentima ovaj lijek potreban dulje od 3 dana, ili ako se simptomi pogoršaju, treba se obratiti liječniku.

Ako je odraslima ovaj lijek potreban dulje od 3 dana u slučaju vrućice ili dulje od 4 dana za liječenje boli, ili ako se simptomi pogoršaju, treba se obratiti liječniku.

Pakiranje sadrži štrcaljku za usta kojom se Berlistar forte primjenjuje peroralno. Štrcaljka za usta je graduirana do 5 ml u razmacima po 0,25 ml.

5 ml oralne suspenzije odgovara 200 mg ibuprofena.
Bočicu treba dobro protresti prije uporabe.

Berlistar forte 40 mg/ml:

Tjelesna težina (dob)	Pojedinačna doza	Ukupna dnevna doza
10 kg – 15 kg (djeca 1 – 3 godine)	100 mg ibuprofena	300 mg ibuprofena
16 kg – 19 kg (djeca 4 – 5 godina)	150 mg ibuprofena	450 mg ibuprofena
20 kg – 29 kg (djeca 6 – 9 godina)	200 mg ibuprofena	600 mg ibuprofena
30 kg – 39 kg (djeca 10 – 11 godina)	200 mg ibuprofena	800 mg ibuprofena
≥ 40 kg (adolescenti stariji od 12 godina i odrasli)	200-400 mg ibuprofena	1200 mg ibuprofena

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

Posebne populacije

Starija populacija

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu kod starijih osoba. Zbog mogućeg profila nuspojava (vidjeti dio 4.4), starije osobe treba osobito pažljivo nadzirati.

Oštećena bubrežna funkcija

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom bubrežnom funkcijom ne treba snižavati dozu (za bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom vidjeti dio 4.3).

Oštećena jetrena funkcija (vidjeti dio 5.2)

Bolesnicima s blago do umjereno oštećenom jetrenom funkcijom ne treba snižavati dozu (za bolesnike s teškom jetrenom disfunkcijom vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Berlistar forte ne preporučuje se djeci mlađoj od godinu dana ili s tjelesnom težinom manjom od 10 kg.

Način primjene

Za primjenu kroz usta i samo za kratkotrajnu primjenu.

Bočicu treba dobro protresti prije uporabe.

Oralna suspenzija može se uzeti neovisno o jelu. Osobama s osjetljivim želucem preporučuje se Berlistar forte uzeti tijekom obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Anamneza bronhospazma, astme, rinitisa, angioedema ili urtikarije povezane s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).

Nerazjašnjeni poremećaji stvaranja krvnih stanica.

Aktivni peptički ulkus/krvarenje ili recidivirajući peptički ulkus/krvarenje u anamnezi (dvije ili više odvojenih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).

Anamneza gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije, povezanih s prethodnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL).

Cerebrovaskularna ili druga aktivna krvarenja.

Teško zatajenje jetre, teško zatajenje bubrega ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV) .

Teška dehidracija (prouzročena povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

Trudnice, u posljednja tri mjeseca trudnoće.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu svesti na najmanju moguću mjeru primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Gastrointestinalna sigurnost primjene

Treba izbjegavati istodobnu primjenu Berlistara forte s drugim NSAIL-om, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Starije osobe:

U starijih osoba povećana je učestalost nuspojava na NSAIL, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija, moguće i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija

Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije, koji mogu biti i fatalni, zabilježeni su kod svih NSAIL-a, bilo kada tijekom primjene, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim gastrointestinalnim događajima.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija veći je pri višim dozama NSAIL-a, u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito ako su bili komplicirani krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te ako su posrijedi starije osobe. U tih bolesnika terapiju treba početi najnižom mogućom dozom.

Potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske crpke) kod ovakvih bolesnika te u onih kojima istodobno treba niska doza acetilsalicilatne kiseline ili drugi lijekovi koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dalje u tekstu i dio 4.5)

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito ako su starije osobe, trebaju prijaviti svaki neobičan abdominalni simptom (osobito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja. Savjetuje se oprez bolesnicima koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulansa, kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombotičnih lijekova, poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Kad se u bolesnika koji primaju Berlistar forte pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, treba prekinuti uzimanje lijeka.

Bolesnicima s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) NSAIL treba davati s oprezom, jer se njihova bolest može pogoršati (vidjeti dio 4.8 - nuspojave).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Nužan je oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) prije početka liječenja bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca, budući da su prijavljeni zadržavanje tekućine, hipertenzija i edem povezani s liječenjem NSAIL-om.

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 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 dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Teške kožne reakcije

Vrlo rijetko su, vezano uz primjenu NSAIL-a, zabilježene ozbiljne kožne reakcije, od kojih neke sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od takvih reakcija na samom početku liječenja, jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tijekom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili bilo kojega drugog znaka preosjetljivosti, potrebno je prekinuti primjenu Berlistara forte.

Iznimno, varicele mogu biti uzrok pojavi ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Zasad se ne može isključiti mogućnost da NSAIL pridonose pogoršanju tih infekcija. Stoga se savjetuje izbjegavati Berlistar forte u slučaju varicela.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Berlistar 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 varičelama. Kada se Berlistar 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.

Ostale informacije

Berlistar forte smije se koristiti samo nakon pomne procjene odnosa koristi i rizika u slučaju:

- kongenitalnog poremećaja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- sistemskoga eritemskog lupusa (SLE) i miješane bolesti vezivnog tkiva – povećan je rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

Osobito pažljiv liječnički nadzor nužan je u sljedećim slučajevima:

- kod oštećene bubrežne funkcije (budući da u bolesnika s otprije prisutnom bolešću bubrega može nastupiti akutno pogoršanje bubrežne funkcije),
- kod dehidracije,
- kod jetrene disfunkcije,
- neposredno nakon velikih kirurških zahvata,
- u bolesnika sa sezonskim alergijskim rinitisom, nosnim polipima, kroničnim oticanjem nosne sluznice ili kroničnim opstruktivnim poremećajima dišnog sustava, jer je u tih bolesnika povećan rizik od razvoja alergijskih reakcija. One se mogu očitovati napadajima astme (tzv. analgeticima izazvana astma), Quinckeovim edemom ili urtikarijom,
- u bolesnika s alergijom na druge tvari, jer je kod njih povećan rizik i od reakcija preosjetljivosti na Berlistar forte.

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (primjerice anafilaktični šok) zabilježene su vrlo rijetko. Terapiju se mora prekinuti na prve znakove reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja Berlistara forte. Specijalizirano osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

Respiratorni poremećaji: potreban je oprez ako se Berlistar forte daje bolesnicima koji pate od bronhalne astme ili imaju bronhalnu astmu u anamnezi, s obzirom da je za NSAIL zabilježeno da doprinose bronhospazmu kod tih bolesnika.

Ibuprofen, djelatna tvar Berlistara forte, može privremeno inhibirati funkciju trombocita u krvi (agregaciju trombocita). Stoga je potreban pažljiv nadzor bolesnika s poremećajima zgrušavanja krvi.

Pri produljenoj primjeni Berlistara forte nužna je redovita kontrola jetrenih enzima, bubrežne funkcije, te krvne slike.

Potreban je oprez u bolesnika koji već uzimaju druge lijekove protiv bolova, lijekove za snižavanje temperature ili antibiotike.

Kod dugotrajne primjene bilo kojeg analgetika u liječenju glavobolje, ona se može pogoršati. Ako se to dogodi ili se na to sumnja, treba potražiti savjet liječnika i prekinuti primjenu lijeka. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem analgetika (MOH, od engl. medication overuse headache) treba posumnjati kod bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč redovitoj primjeni lijekova za glavobolju (ili zbog redovite primjene tih lijekova).

Učestalo uzimanje lijekova protiv boli, osobito kombinacija nekoliko analgetika, može prilično često dovesti do trajnog oštećenja bubrega s povezanim rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Pri istodobnom uzimanju alkohola i NSAID-a može se povećati učestalost nuspojava povezanih s djelatnom tvari, osobito onih koje se tiču probavnog ili središnjega živčanog sustava. Ovaj lijek sadrži 500 mg tekućeg maltitola (E 965) po ml. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži 6,0 mg natrija po ml, što odgovara 0,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 1 mg natrijeva benzoata (E 211) u jednom ml.

Ovaj lijek sadrži 0,0002 mg benzilnog alkohola u jednom ml.

Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Povećani rizik zbog akumulacije u male djece.

Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, osobito u trudnica ili dojilja i u osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Pedijatrijska populacija:

Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega kod dehidrirane djece i adolescenata.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ibuprofen (kao i ostali NSAID) se smije samo uz oprez uzimati istodobno s niže navedenim lijekovima.

Ostali nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) i acetilsalicilatna kiselina

Istodobna primjena dva ili više NSAID-a može zbog sinergijskog djelovanja povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim NSAID (vidjeti dio 4.4).

Acetilsalicilatna kiselina

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).

Digoksin, fenitoin, litij

Istodobna primjena Berlistara forte s digoksinom, fenitoinom ili litijem može povisiti razine tih lijekova u serumu. Kontrola serumske razine litija, digoksina i fenitoina nije nužno pravilo ako se lijek uzima ispravno (najviše tijekom 4 dana).

Diuretici, ACE inhibitori, blokatori beta-receptora i antagonisti angiotenzina II

NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. U nekih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani ili stariji bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta-receptora ili antagonista angiotenzina II s inhibitorima ciklooksigenaze može rezultirati daljnjim pogoršanjem bubrežne funkcije, a može se javiti i akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga kombinaciju treba davati oprezno, osobito u starijih osoba. Bolesnike treba primjereno hidrirati, te razmotriti redovitu kontrolu bubrežne funkcije nakon početka konkomitantne terapije.

Istodobna primjena Berlistara forte i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije.

Kortikosteroidi

Povećan je rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antiagregacijski lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antikoagulansi

NSAIL mogu pojačati učinak antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4).

Metotreksat

Uzme li se Berlistar forte unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata, mogu se povećati koncentracije metotreksata i pojačati njegov toksični učinak.

Sulfonilureje

Klinička ispitivanja pokazala su interakcije između nesteroidnih protuupalnih lijekova i antidijabetika (sulfonilureje). Premda interakcije između ibuprofena i sulfonilureje dosad nisu opisane, preporučuje se kontrola vrijednosti glukoze u krvi, kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni tih lijekova.

Zidovudin

Istodobna primjena oralne suspenzije Berlistara forte može povećati rizik od izljeva u zglobovima i hematoma u HIV pozitivnih bolesnika s hemofilijom.

Ciklosporin

Povećan je rizik od nefrotoksičnog učinka uzrokovanog ciklosporinom pri istodobnoj primjeni s određenim NSAIL-om. Taj učinak ne može se isključiti niti kod kombinacije ciklosporina s ibuprofenom.

Takrolimus

Povećan je rizik od nefrotoksičnosti kada se ovaj lijek daje istodobno s Berlistar forte oralnom suspenzijom.

Probenecid i sulfinpirazon

Lijekovi koji sadržavaju probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Kinolonski antibiotici

Podaci dobiveni na temelju ispitivanja na životinjama pokazuju da NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolone mogu imati povećan rizik od nastanka konvulzija.

Inhibitori CYP2C9

Istodobna primjena ibuprofena s inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat enzima CYP2C9). U ispitivanju vorikonazola i flukonazola (inhibitori CYP2C9) povećala se izloženost S(+)-ibuprofenu za približno 80 do 100%. Kod istodobne primjene sa snažnim CYP2C9 inhibitorima, valja razmotriti smanjenje doze ibuprofena, osobito ako se visoke doze ibuprofena daju istodobno s vorikonazolom ili flukonazolom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od spontanog pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize pri uzimanju inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećana preimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka (trudnoće) i embrio-fetalne smrtnosti. Uz to, prijavljena je veća incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, u životinja kojima se inhibitor sinteze prostaglandina davao u razdoblju organogeneze.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće se ne smije davati Berlistar forte, osim ako je to doista nužno. Uzima li Berlistar forte žena koja pokušava začeti, ili trudnica tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza mora biti što je moguće manja, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina

- mogu u fetusa izazvati:
 - kardiopulmonalnu toksičnost (s prijevremenim zatvaranjem duktusa arteriozusa i plućnom hipertenzijom);
 - bubrežnu disfunkciju koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnionom;
- mogu u majke i novorođenčadi, na kraju trudnoće:
 - produljiti vrijeme krvarenja, antiagregacijski učinak moguć je i pri vrlo malim dozama;
 - inhibirati kontrakcije maternice, što može rezultirati odgođenim ili produljenim porođajem.

Posljedično, Berlistar forte je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko samo u niskim koncentracijama. Budući da štetni učinci na dojenčad dosad nisu zabilježeni, dojenje obično ne treba prekidati pri kratkotrajnoj terapiji ibuprofenom u preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.2).

Plodnost

Postoje određeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu smanjiti plodnost žene utječući na ovulaciju. Taj je učinak reverzibilan nakon prekida uzimanja lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Berlistar forte ima blagi utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput umora i omaglice mogu se pojaviti tijekom primjene Berlistara forte. Zbog toga u pojedinim slučajevima može promijeniti sposobnost reagiranja i oslabiti sposobnost aktivnog sudjelovanja u prometu, ili rada sa strojevima. To osobito vrijedi za interakciju s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tijekom primjene ibuprofena, uključujući i one koje su se prijavljene pri dugotrajnoj primjeni visokih doza lijeka kod reumatskih bolesnika. Učestalosti zabilježene rjeđe i od vrlo rijetkih prijava, odnose se na kratkotrajnu primjenu dnevnih doza do najviše 1200 mg ibuprofena (30 ml oralne suspenzije Berlistara forte, maksimalne dnevne doze za odrasle i adolescente od navršениh 12 godina) u farmaceutskim oblicima namijenjenim oralnoj primjeni, i do najviše 1800 mg za čepiće.

Nuspojave su razvrstane prema niže navedenoj klasifikaciji učestalosti:

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:	($< 1/10\ 000$)
Nepoznato:	(ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka)

Valja znati da su sljedeće navedene nuspojave pretežno ovisne o dozi i da se razlikuju od osobe do osobe.

Najčešće zapaženi štetni događaji su gastrointestinalne naravi. Mogu se pojaviti peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, katkad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene lijeka prijavljeni su mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalna bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Rjeđe je zabilježen gastritis.

Pri primjeni NSAIL-a zabilježeni su edem, hipertenzija i zatajenje 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 trombotičkih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko: - opisana je egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koja je koincidirala sa sistemskom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. To je možda povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Ako se tijekom uzimanja Berlistara forte pojave znaci infekcije, ili se oni pogoršaju, bolesniku se preporučuje da odmah posjeti liječnika. Treba provjeriti postoji li indikacija za antiinfektivnu/antibiotsku terapiju.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: - hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza).

Prvi znaci mogu biti: vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi nalik gripi, izražen umor, krvarenje iz nosa i kožno krvarenje. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da odmah prestane uzimati lijek, da izbjegava uzimanje analgetika i antipiretika na svoju ruku, te da se javi liječniku.

Pri dugotrajnoj terapiji treba redovito kontrolirati krvnu sliku.

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: - reakcije preosjetljivosti s kožnim osipom i svrbežom, kao i napadajima astme (moguće i s padom krvnog tlaka).

Bolesnika treba uputiti da se u tom slučaju odmah javi liječniku i da više ne uzima Berlistar forte.

Vrlo rijetko: - Znaci aseptičnog meningitisa poput glavobolje, mučnine, povraćanja, vrućice, ukočenosti vrata ili pomućenja svijesti. Čini se da bolesnici s određenim bolestima imunološkog sustava (sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva) imaju povećani rizik.

- teške opće reakcije preosjetljivosti. Znakovi mogu biti: oticanje lica, jezika i unutarnjeg dijela grkljana sa sužavanjem dišnih putova, nedostatak zraka, ubrzani otkucaji srca, sniženje tlaka do razine šoka opasnog za život.

Pojavi li se neki od tih simptoma, što je moguće i pri prvom uzimanju lijeka, nužna je hitna liječnička pomoć.

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: - psihotične reakcije, depresija.

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: - poremećaji središnjega živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesanice, agitacije, razdražljivosti ili umora.

Poremećaji oka

Manje često: - poremećaji vida. Bolesnika treba uputiti da se tom slučaju javi liječniku i da prestane uzimati ibuprofen.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: - tinitus.

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: - palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda.

Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko: - arterijska hipertenzija, vaskulitis.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Vrlo rijetko: - astma, bronhospazam, dispneja i piskanje.

Poremećaji probavnog sustava

Često: - gastrointestinalni simptomi poput žgaravice, abdominalne boli, mučnine, povraćanja, nadutosti, proljeva, konstipacije i blagih gastrointestinalnih krvarenja, koja u iznimnim slučajevima mogu prouzročiti anemiju.

Manje često: - ulkusi želuca ili crijeva, ponekad s krvarenjem i perforacijom. Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis.

Vrlo rijetko: - ezofagitis, pankreatitis, stvaranje crijevnih striktura nalik na dijafragmu.

Treba prekinuti primjenu Berlistara forte ako bolesnik osjeti jaku bol gornjem dijelu trbuha, povraća krv ili ima krv u stolici ili melenu.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: - jetrena disfunkcija, oštećenje jetre, osobito pri dugotrajnoj terapiji, zatajenje jetre, akutni hepatitis.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: - različiti kožni osipi.

Vrlo rijetko: - bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (Lyellov sindrom), alopecija.

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

U iznimnim slučajevima, tijekom infekcije varičela virusom mogu se javiti teške kožne infekcije i komplikacije u mekom tkivu (vidjeti također „Infekcije i infestacije“).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko: - oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza), osobito pri dugotrajnoj terapiji, povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetko: - smanjeno izlučivanje urina i stvaranje edema, osobito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti praćen akutnom insuficijencijom bubrega.

Primjenu Berlistara forte treba prekinuti ako se pojave ili pogoršaju ovi simptomi.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja

Mogu se javiti poremećaji središnjega živčanog sustava, poput glavobolje, omaglice, ošamućenosti i gubitka svijesti (i miokloničkih napadaja u djece), kao i abdominalna bol, mučnina i povraćanje. Moguće je i gastrointestinalno krvarenje, disfunkcija bubrega i disfunkcija jetre. Nadalje, mogu se pojaviti i hipotenzija, respiratorna depresija i cijanoza. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

Postupanje

Nema specifičnog antidota za ibuprofen.

Mogućnosti liječenja intoksikacije ovise o njezinu opsegu i stupnju te o kliničkim simptomima, sukladno uobičajenoj praksi u jedinicama intenzivne skrbi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Protuupalni i antireumatski lijekovi, nesteroidni, derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) za koji je na konvencionalnim životinjskim modelima upale dokazano da djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina. U ljudi ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, oticanje i vrućicu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira ADP-om i kolagenom induciranu 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 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 4.5).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibuprofen se nakon peroralne primjene djelomice apsorbira u želucu, a zatim potpuno u tankom crijevu. Vršne razine u plazmi nakon peroralne primjene farmaceutskog oblika s normalnim oslobađanjem postižu se za 1-2 sata.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je oko 99%. Vrijeme polueliminacije u zdravih osoba i onih s bolestima bubrega i jetre je 1,8-3,5 sati.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri (hidroksilacija, karboksilacija).

Eliminacija

Farmakološki neaktivni metaboliti u potpunosti se eliminiraju, uglavnom putem bubrega (90%), ali i žuči.

Oštećena funkcija bubrega

Kod bolesnika blagim oštećenjem funkcije bubrega zabilježeni su povišeni nevezani (S)-ibuprofen i enantiomerni AUC (S/R) omjeri u usporedbi s vrijednostima u zdravih osoba kao kontrolom.

U završnom stadiju bubrežnih bolesti kod bolesnika koji su na dijalizi srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s oko 1% kod zdravih dobrovoljaca. Teška oštećenja bubrežne funkcije mogu rezultirati nakupljanjem metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka je nepoznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4)

Oštećena funkcija jetre

U bolesnika sa cirozom s umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh stupanj 6-10) zamijećeno je u prosjeku dvostruko produljenje poluvijeka i enantiomerni AUC omjer (S/R) bio je znatno niži u usporedbi s vrijednostima kod zdravih osoba kao kontrolom, što upućuje na poremećaj metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.3).

Linearnost

U rasponu doza od 200 do 400 mg, ibuprofen opetovano pokazuje linearnu kinetiku. U višim dozama, lijek pokazuje nelinearnu kinetiku.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama očitovala se pretežno u obliku lezija i ulkusa 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 je inhibirao ovulaciju u kunića i oslabio implantaciju u raznih životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja na štakorima i kunićima pokazala su da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Nakon primjene doza koje uzrokuju maternalnu toksičnost, povećala se incidencija malformacija (ventrikularni septalni defekti) u potomstvu štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev benzoat (E 211)

citratna kiselina, bezvodna

natrijev citrat

saharinnatrij

natrijev klorid

hipromeloza

ksantanska guma

maltitol, tekući (E 965)

glicerol (E 422)

taumatin (E 957)

aroma jagode (pripravci prirodnih aroma, kukuruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E-1505), propilenglikol (E- 1520) i benzilni alkohol)

voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon prvog otvaranja: ne čuvati na temperaturi iznad 30° C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđe bočice od polietilen tereftalata (PET) od 100 ml i 150 ml sa sigurnosnim zatvaračem za djecu i čepom od polietilena niske gustoće.

Uz lijek je priložena štrcaljka za usta od 5 ml koja uključuje klip od polietilena visoke gustoće i polipropilenski trup.

Štrcaljka za usta je graduirana do 5 ml u razmacima po 0,25 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

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

HR-H-140469047

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02.09.2015.

Datum posljednje obnove: 29.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28.07.2021.