

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

BlokMAX za djecu 100 mg/5 ml oralna suspenzija

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml oralne suspenzije sadrži 100 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: sorbitol (E420) 1500 mg/5 ml, natrijev benzoat (E211) 0,5 mg/5 ml, propilenglikol 12 mg/5 ml i aspartam (E951) 0,19 mg/5 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

- oralna suspenzija

Skoro bijela do smečkasta homogena suspenzija s mirisom marelice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

BlokMAX za djecu indiciran je za primjenu u djece od navršenog 3. mjeseca (tjelesne težine veće od 5 kg) nadalje.

Kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli i vrućice.

Kratkotrajno simptomatsko liječenje boli i groznice povezane s prehladom i gripom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

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

##### *Pedijatrijska populacija*

Potrebno je zatražiti savjet liječnika za dojenčad u dobi od navršenih 3-6 mjeseci ako se simptomi pogoršaju odnosno ne kasnije od 24 sata ako se simptomi ne povuku.

Ako je u djece s navršenih 6 mjeseci lijek potrebno uzimati dulje od 3 dana, odnosno ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Doze se trebaju primjenjivati svakih 6 – 8 sati. Razdoblje između doza treba biti najmanje 4 sata. Preporučena dnevna doza je 20 mg/kg podijeljena u više doza. Odgovarajući interval doziranja treba odabrati u skladu sa simptomatologijom. Najveća dnevna doza se ne smije prekoračiti.

Doze su:

Dob (tjelesna težina)	Učestalost primjene	Pojedinačna doza	Najveća dnevna doza
3 – 6 mjeseci (5 – 7,6 kg)	3 puta na dan	50 mg (2,5 ml)	150 mg (7,5 ml)
6 – 12 mjeseci (7,7 – 9 kg)	3 do 4 puta na dan	50 mg (2,5 ml)	150 – 200 mg (7,5 – 10 ml)
1 – 3 godine (10 – 15 kg)	3 puta na dan	100 mg (5 ml)	300 mg (15 ml)
4 – 6 godina (16 – 20 kg)	3 puta na dan	150 mg (7,5 ml)	450 mg (22,5 ml)
7 – 9 godina (21 – 29 kg)	3 puta na dan	200 mg (10 ml)	600 mg (30 ml)
10 – 12 godina (30 – 40 kg)	4 puta na dan	200mg (10ml)	800mg (40 ml)

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

#### Način primjene

Samo za peroralnu primjenu i kratkotrajnu uporabu.

Najbolje uzeti uz obrok ili poslije obroka.

Uz bočicu je isporučena plastična štrcaljka (od 5 ml) za precizno doziranje.

Nije za primjenu u djece mlađe od 3 mjeseca.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Bolesnici koji su prethodno imali reakcije preosjetljivosti (npr. astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) kao odgovor na acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove.

Aktivni ulkus želuca ili duodenuma ili rekurentni gastrointestinalni ulkus/krvarenje u anamnezi (dvije ili više zasebnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).

Gastrointestinalno (GI) krvarenje ili perforacija povezani s prethodnim liječenjem NSAIL-ovima u anamnezi.

Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV), zatajenje bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.4).

Hemoragijska dijateza i poremećaji koagulacije.

Značajna dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje.

Djeca mlađa od 3 mjeseca.

Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka BlokMAX za djecu s NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2.

Bolesnici s astmom trebaju tražiti liječnički savjet prije uzimanja ibuprofena (vidjeti niže u tekstu).

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike). Doze veće od preporučenih mogu biti povezane s ozbiljnim rizicima.

BlokMAX za djecu smije se primijeniti samo uz strogo razmatranje omjera koristi i rizika u sljedećim stanjima:

- sistemskom eritemskom lupusu (SLE) ili drugim autoimunim bolestima;
- urođenim poremećajima metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- prvom i drugom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6);
- dojenju (vidjeti dio 4.6).

Posebnu pozornost treba obratiti u slučaju:

- gastrointestinalnih bolesti, uključujući kroničnu upalnu bolest crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest);
- insuficijencije srca i hipertenzije;
- smanjene funkcije bubrega;
- poremećaja funkcije jetre;
- poremećaja hematopoeze;
- poremećaja zgrušavanja krvi;
- alergija, peludne groznice, kroničnog oticanja nosne sluznice, adenoida, kronične opstruktivne bolesti dišnih puteva ili bronhalne astme jer je u ovih bolesnika povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Ove alergijske reakcije mogu izgledati kao astmatski napadaj (takozvana analgeticima izazvana astma), Quinckeov edem ili urtikarija;
- neposredno nakon velikih kirurških zahvata.

#### *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija*

Uz sve NSAIL-ove zabilježena je pojava GI krvarenja, ulceracije ili perforacije, s mogućim smrtnim ishodom, bilo kada tijekom liječenja, s upozoravajućim simptomima ili bez njih ili prethodnih ozbiljnih GI događaja u anamnezi.

Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je uz veće doze NSAIL-ova, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebice ako je kompliciran hemoragijom ili perforacijom (vidjeti dio 4.3) te u starijih. Ovi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom. U ovih se bolesnika treba razmotriti liječenje kombinirano s protektivnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe), također i u bolesnika koji istodobno uzimaju niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji mogu povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti niže u tekstu i dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom GI toksičnosti, posebice u starijoj dobi, trebaju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (posebice GI krvarenje), naročito u početnim stadijima liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja kao što su peroralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što su varfarin ili heparin, selektivni

inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5).

Kada u bolesnika koji primaju BlokMAX za djecu dođe do GI krvarenja ili ulceracije, liječenje treba prekinuti.

Bolesnicima s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulceroznog kolitisa, Crohnove bolesti) NSAIL-ove treba davati uz oprez jer može doći do egzacerbacije bolesti (vidjeti dio 4.8).

#### *Stariji*

Stariji imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAIL-ove, posebice gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti fatalni (vidjeti dio 4.2).

#### *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci*

Oprez (razgovor s liječnikom ili ljekarnikom) je potreban prije početka liječenja bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca jer su uz liječenje NSAIL-ovima zabilježeni zadržavanje tekućine, hipertenzija i edemi.

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.  $\leq$  1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

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

Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećerne bolesti, 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.

#### *Teške kožne nuspojave (SCAR)*

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući ekfolijativni 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, varicela može biti ishodište teških infekcijskih komplikacija na koži i mekih tkiva. Za sada se ne može isključiti doprinos NSAIL-ova u pogoršanju takvih infekcija. Zbog toga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka BlokMAX za djecu u slučaju varicele.

#### *Učinci na bubrege*

Ibuprofen može uzrokovati zadržavanje natrija, kalija i tekućine u bolesnika koji prethodno nisu bolovali od poremećaja funkcije bubrega zbog svog djelovanja na perfuziju bubrega. To može uzrokovati edeme te čak dovesti do zatajenja srca ili hipertenzije u predisponiranih bolesnika.

Kao i kod drugih NSAID-ova, produljeno davanje ibuprofena životinjama imalo je za posljedicu papilarnu nekrozu i druge patološke promjene bubrega. U ljudi je zabilježena pojava akutnog intersticijskog nefritisa s hematurijom, proteinurijom te u nekim slučajevima nefrotskim sindromom. Slučajevi toksičnog djelovanja na bubrege također su uočeni u bolesnika u kojih prostaglandini imaju kompenzatornu ulogu u održavanju perfuzije bubrega. U ovih bolesnika primjena NSAID-ova može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o dozi te sekundarno smanjenje protoka krvi kroz bubrege, što može izazvati očitu bubrežnu dekompenzaciju. Najveći rizik od takve reakcije imaju bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega, zatajenjem srca, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore te stariji. Nakon prekida liječenja NSAID-ovima, općenito dolazi do oporavka na stanje prije liječenja.

Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega u dehidrirane djece, adolescenata i starijih.

#### *Alergijske reakcije*

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (na primjer, anafilaktički šok) uočene su vrlo rijetko. Pri prvim znakovima reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja/primjene lijeka BlokMAX za djecu, liječenje se mora prekinuti. Specijalizirano osoblje treba početi provoditi potrebne mjere liječenja u skladu sa simptomima.

Potreban je oprez u bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije jer oni mogu imati povećan rizik od pojave reakcija preosjetljivosti uz BlokMAX za djecu.

#### *Ostale mjere opreza*

U bolesnika koji pate od bronhalne astme, kroničnog rinitisa, sinusitisa, nazalnih polipa, adenoida ili alergijskih bolesti, ili ih imaju u anamnezi, mogu se naglo javiti bronhospazam, urtikarija ili angioedem.

Ibuprofen može prikriti znakove ili simptome infekcije (vrućicu, bol i oticanje).

#### *Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija*

BlokMAX za djecu 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 BlokMAX za djecu 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.

Dugotrajna primjena bilo koje vrste lijekova protiv bolova za glavobolju može ju pogoršati. Ako do toga dođe ili se sumnja na to, potrebno je potražiti liječnički savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje zbog prekomjerne uporabe lijekova (MOH, od engl. *medication overuse headache*) treba posumnjati u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovite primjene lijekova protiv glavobolje.

Općenito, navika uzimanja lijekova protiv bolova, posebice kombinacije nekoliko različitih aktivnih tvari protiv bolova, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega. Taj rizik može biti povećan tijekom fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidracijom. Zbog toga se treba izbjegavati.

Tijekom liječenja ibuprofenom uočeni su neki slučajevi sa simptomima aseptičnog meningitisa, kao što su kočenje vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (kao što su sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva).

Ibuprofen može privremeno inhibirati agregaciju trombocita i produljiti vrijeme krvarenja. Zbog toga bolesnici s poremećajima koagulacije ili na antikoagulantnoj terapiji trebaju biti pod pažljivim nadzorom.

U slučaju dugotrajnog liječenja ibuprofenom potrebna je povremena provjera funkcije jetre i bubrega, kao i broja krvnih stanica, posebice u bolesnika s visokim rizikom.

Konzumaciju alkohola treba izbjegavati jer može pojačati nuspojave NSAIL-ova, osobito ako zahvaćaju gastrointestinalni ili središnji živčani sustav.

Bolesnici koji uzimaju ibuprofen trebaju prijaviti svom liječniku znakove ili simptome gastrointestinalnog ulkusa ili krvarenja, zamagljen vid ili druge očne simptome, kožni osip, dobivanje na težini ili edem.

Za utjecaj na plodnost žena vidjeti dio 4.6.

#### **BlokMAX za djecu sadrži 1,5 g sorbitola u 5 ml oralne suspenzije**

Sorbitol je izvor fruktoze. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Sorbitol može uzrokovati nelagodu u probavnom sustavu i blagi laksativni učinak.

Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

#### **BlokMAX za djecu sadrži 0,19 mg aspartama u 5 ml oralne suspenzije**

Aspartam je izvor fenilalanina. Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

**BlokMAX za djecu sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u najvećoj jednokratnoj dozi (10 ml), tj. zanemarive količine natrija.**

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Ibuprofen treba izbjegavati u kombinaciji s:*

Acetilsalicilatnom kiselinom: Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojave, osim ako liječnik ne preporuči nisku dozu acetilsalicilatne kiseline (ne više od 75 mg na dan).

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).

Drugim NSAIL-ovima uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2: Izbjegavajte istodobnu primjenu dva ili više NSAIL-ova jer to može povećati rizik od nuspojave (vidjeti dio 4.4).

#### *Ibuprofen treba primjenjivati uz oprez u kombinaciji s:*

Antikoagulansima: NSAIL-ovi mogu pojačati djelovanje antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivima (ACE inhibitorima, beta blokatorima, antagonistima angiotenzin II receptora) i diureticima: NSAIL-ovi mogu smanjiti učinak ovih lijekova. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova. Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može dovesti do hiperkalijemije. Potrebno je pažljivo praćenje razina kalija.

Kaptoprilom: Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da ibuprofen poništava djelovanje kaptoprila na povećano izlučivanje natrija.

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

Antitrombocitnim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI-ima): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4). NSAIL-ovi se ne smiju kombinirati s antitrombocitnim lijekovima kao što je tiklopidin zbog aditivne inhibicije funkcije trombocita.

Srčanim glikozidima: NSAIL-ovi mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razine srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi.

Litijem: Postoje dokazi o mogućem povećanju razina litija u plazmi.

Metotreksatom: NSAIL-ovi inhibiraju tubularnu sekreciju metotreksata te može doći do određenih metaboličkih interakcija i posljedičnog smanjenja klirensa metotreksata. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili poslije primjene metotreksata može dovesti do povećanih koncentracija metotreksata i pojačati njegove toksične učinke. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu primjenu NSAIL-ova i visokih doza metotreksata. Također treba uzeti u obzir mogući rizik od interakcija i pri liječenju niskim dozama metotreksata, posebice u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Pri kombiniranom liječenju treba nadzirati funkciju bubrega.

Ciklosporinom: Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Mifepristonom: NSAIL-ovi se ne smiju primjenjivati 8 – 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegovo djelovanje.

Takrolimusom: Moguć povećan rizik od nefrotoksičnosti kad se NSAIL-ovi daju s takrolimusom.

Zidovudinom: Povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL-ovi daju sa zidovudinom. Postoje dokazi za povećan rizik od nastanka hemartroza i hematoma u HIV pozitivnih hemofilicara koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.

Kinolonskim antibioticima: Podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju na to da NSAIL-ovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL-ove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.

Sulfonilurejom: NSAIL-ovi mogu pojačati hipoglikemijski učinak sulfonilureje. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razina glukoze u krvi.

Aminoglikozidima: NSAIL-ovi mogu usporiti eliminaciju aminoglikozida i povećati njihovu toksičnost.

Inhibitorima CYP2C9 (npr. vorikonazolom ili flukonazolom): Istodobna primjena ibuprofena s CYP2C9 inhibitorima može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitorima) pokazalo se povećanje izloženosti S(+)-ibuprofenu za približno 80 do 100 %. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se daje istodobno s jakim CYP2C9 inhibitorima, posebice kada se daju visoke doze ibuprofena bilo s vorikonazolom ili flukonazolom.

Kolestiraminom: Istodobno liječenje kolestiraminom i ibuprofenom ima za posljedicu produljenu i smanjenu (25%) apsorpciju ibuprofena. Lijekove treba primijeniti s razmakom od najmanje dva sata.

Biljnim ekstraktima: Ginkgo biloba može povećati rizik od krvarenja zbog NSAIL-ova.

Alkoholom: Primjenu ibuprofena u osoba koje kronično konzumiraju alkohol (14 – 20 pića tjedno ili više) treba izbjegavati zbog povećanog rizika od značajnih GI nuspojava, uključujući krvarenje.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja te od srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija bio je povećan s manje od 1 % na približno 1,5 %. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina ima za posljedicu pre- i postimplantacijske gubitke te embriofetalnu smrtnost. Dodatno je u životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina u razdoblju organogeneze zabilježena povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena lijeka BlokMAX za djecu može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Osim toga, prijavljena su suženja duktusa arteriozusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga BlokMAX za djecu se ne smije primjenjivati u prvom i drugom tromjesečju trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje. Ako se BlokMAX za djecu primjenjuje u žene koja pokušava začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, doza treba biti što manja a liječenje što kraće. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja duktusa arteriozusa treba razmotriti nakon izloženosti lijeku BlokMAX za djecu tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena lijeka BlokMAX za djecu mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženja duktusa arteriozusa.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranim suženjem/zatvaranjem ductus arteriosusa i plućnom hipertenzijom)
- disfunkciji bubrega (vidjeti iznad)

majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija uterusa što može rezultirati odgođenim ili produljenim porodom.

Zbog toga je BlokMAX za djecu kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

### Dojenje

Ibuprofen se izlučuje u majčino mlijeko, ali se pri terapijskim dozama lijeka tijekom kratkotrajnog liječenja ne očekuju učinci na dojenju dojenčad. Ipak, ako se propiše dulje liječenje, treba razmotriti rano odbijanje od prsa.

### Plodnost

Primjena ibuprofena može smanjiti plodnost i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju poteškoća sa začecem ili se podvrgavaju pretragama zbog neplodnosti treba razmotriti prestanak uzimanja lijeka BlokMAX za djecu.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ibuprofen općenito nema štetan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, budući da se pri visokim dozama mogu javiti nuspojave kao što su umor, somnolencija, vrtoglavica (prijavljena kao česta nuspojava) i poremećaji vida (prijavljeni kao manje česte nuspojave) sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima mogu biti smanjene u pojedinim slučajevima. Učinak se pojačava istodobnom konzumacijom alkohola.



## 4.8 Nuspojave

Najčešće zabilježene nuspojave su one gastrointestinalne naravi. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacija ili GI krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito u starijih (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene su prijavljene mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često je uočen gastritis.

Nuspojave uglavnom ovise o dozi. Posebice rizik od pojave gastrointestinalnih krvarenja ovisi o rasponu doziranja i trajanju liječenja. Za druge poznate rizične čimbenike vidjeti dio 4.4.

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje se mogu pojaviti u obliku:

- (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije
- (b) reaktivnosti dišnog sustava, npr. astme, pogoršanja astme, bronhospazma, dispneje
- (c) različitih kožnih reakcija, npr. pruritusa, urtikarije, purpura, angioedema te vrlo rijetko ekfolijativnih i buloznih dermatozâ (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu).

Opisana je i egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) tijekom primjene NSAIL-ova. Ako se tijekom primjene lijeka BlokMAX za djecu pojave ili pogoršaju znakovi infekcije, bolesniku se preporučuje da bez odlaganja ode liječniku.

U iznimnim slučajevima tijekom infekcije varicelom mogu se javiti teške kožne infekcije i komplikacije u mekim tkivima.

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).

Prijavljeni su edem, hipertenzija i zatajenje srca koji su bili povezani s primjenom NSAIL-a.

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane ibuprofenom navedene su prema MedDRA prikazu učestalosti pojavljivanja i prema klasifikaciji organskih sustava. Korištene su sljedeće kategorije 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Rinitis
	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i hemolitička anemija. Prvi simptomi i znakovi mogu uključivati: vrućicu, grlobolju, površinske ulceracije u ustima, simptome nalik gripi, tešku iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i nastajanje modrica.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti kao što su urtikarija, pruritus, purpura i egzantem, kao i astmatski napadaji (ponekad s hipotenzijom)
	Rijetko	Sindrom sličan lupusu
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu uključivati: edem lica, oticanje jezika, oticanje unutrašnjosti grkljana s opstrukcijom dišnih puteva, dispneju, tahikardiju, pad krvnog tlaka do te mjere da uzrokuje šok opasan po život.
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Anksioznost
	Rijetko	Depresija, konfuzno stanje, halucinacije
Poremećaji živčanog	Često	Glavobolja, somnolencija, agitacija, omaglica, nesanicâ,

<b>sustava</b>		iritabilnost
	Manje često	Parestezija
	Rijetko	Optički neuritis
<b>Poremećaji oka</b>	Manje često	Oštećenje vida
	Rijetko	Toksična optička neuropatija
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Često	Vrtoglavica
	Manje često	Oštećenje sluha
	Vrlo rijetko	Tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>	Vrlo rijetko	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda, akutni edem pluća, edem
	Nepoznato	Kounisov sindrom
<b>Krvožilni poremećaji</b>	Vrlo rijetko	Hipertenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja</b>	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Često	Dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, flatulencija, konstipacija
	Manje često	Gastritis, duodenalni ulkus, želučani ulkus, ulceracije u ustima, gastrointestinalna perforacija
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, pankreatitis, strikture crijeva, melena, hematemeza, gastrointestinalno krvarenje
	Nepoznato	Kolitis i Crohnova bolest
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Oštećenje jetre
	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Manje često	Osip, urtikarija, pruritus, purpura, fotosenzitivne reakcije
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu) Alopecija Nekrotizirajući fasciitis
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	Vrlo rijetko	Tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (posebice pri dugotrajnoj primjeni povezano s povišenim razinama serumske ureje)
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	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**

U djece ingestija više od 400 mg/kg može uzrokovati simptome. U odraslih je učinak u odnosu na dozu manje očit. Poluvijek pri predoziranju iznosi 1,5 – 3 sata.

## **Simptomi**

Većina bolesnika koja unese klinički značajne količine NSAID-ova razviti će simptome unutar 4 do 6 sati. Najčešće prijavljeni simptomi uključuju mučninu, povraćanje, bol u epigastriju ili, rjeđe, dijareja. Tinitus, glavobolja, omaglica, konfuzija i gastrointestinalno krvarenje su također mogući. Kod ozbiljnijeg trovanja, uočeno je toksično djelovanje na središnji živčani sustav koje se očituje kao omamljenost, a ponekad i ekscitacija, dezorijentiranost ili koma. Ponekad bolesnici razvijaju konvulzije. Djeca također mogu razviti miokloničke grčeve. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza te se može produljiti protrombinsko vrijeme/INR, vjerojatno zbog ometanja djelovanja cirkulirajućih čimbenika zgrušavanja. Može doći do akutnog zatajenja bubrega, oštećenja jetre, gubitka svijesti, hipotenzije, nistagmusa, hipotermije, depresije disanja i cijanoze. U astmatičara može doći do egzacerbacije astme.

## **Liječenje**

Specifičan antidot ne postoji. Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno te uključivati održavanje prohodnosti dišnih puteva i nadzor srčanih i vitalnih pokazatelja do stabilizacije stanja. Razmotrite peroralnu primjenu aktivnog ugljena u bolesnika koji se jave unutar jednog sata od unosa potencijalno toksične količine. Alternativno se u odraslih može razmotriti ispiranje želuca unutar jednog sata od ingestije potencijalno životno ugrožavajuće doze. Ako su konvulzije učestale ili dugo traju, treba ih liječiti intravenskom primjenom diazepamom ili lorazepamom. Za astmu primijenite bronhodilatatore.

Treba osigurati stvaranje dovoljnih količina urina.

Treba pažljivo nadzirati funkciju bubrega i jetre.

Bolesnike treba nadzirati najmanje 4 sata nakon unosa potencijalno toksičnih količina.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

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

#### Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem.

Terapijsko djelovanje lijeka kao NSAID posljedica je inhibitornog djelovanja na enzim ciklooksigenazu, što ima za posljedicu izrazito smanjenje 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 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 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).

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Ibuprofen se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava s bioraspoloživošću od 80 – 90 %. Vršne koncentracije u serumu postižu se jedan do dva sata nakon primjene. Ako se primjenjuje uz hranu, vršne

koncentracije su niže i postižu se sporije nego kad se uzima na prazan želudac. Hrana ne utječe izrazito na ukupnu bioraspoloživost.

#### Distribucija

Ibuprofen se izrazito veže na proteine plazme (99 %). Ibuprofen ima malen volumen distribucije od otprilike 0,12 – 0,2 l/kg u odraslih.

#### Biotransformacija

Ibuprofen se brzo metabolizira u jetri putem citokroma P450, najviše CYP2C9, na dva primarna inaktivna metabolita, 2-hidroksiibuprofen i 3-karboksiibuprofen. Nakon oralnog unosa lijeka nešto manje od 90 % peroralne doze ibuprofena može se naći u urinu kao njegovi oksidativni metaboliti i njihovi glukuronski konjugati. Vrlo malo ibuprofena izlučuje se urinom u nepromijenjenom obliku.

#### Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2 sata. Izlučivanje ibuprofena je potpuno završeno 24 sata nakon posljednje doze.

### ***Posebne populacije***

#### ***Starije osobe***

Ako nema oštećenja bubrega, postoje samo male, klinički beznačajne razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju urinom između mladih i starijih.

#### ***Pedijatrijska populacija***

Pokazalo se da je sistemska izloženost ibuprofenu nakon primjene terapijske doze, prilagođene prema tjelesnoj težini (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine) u djece u dobi od 1 godine i starije slična onoj u odraslih.

Pokazalo se da djeca u dobi od 3 mjeseca do 2,5 godine imaju veći volumen distribucije (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofena, nego djeca starija od 2,5 godine do 12 godina.

#### ***Oštećenje funkcije bubrega***

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega zabilježen je povećan slobodni (S)-ibuprofen, veće vrijednosti AUC-a (S)-ibuprofena i veći omjer AUC-a enantiomera (S/R) u usporedbi sa zdravim kontrolama.

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su liječeni dijalizom srednja vrijednost slobodne frakcije ibuprofena bila je oko 3 % u usporedbi s otprilike 1 % u zdravih volontera. Teško oštećenje funkcije bubrega može imati za posljedicu nakupljanje metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka nije poznat. Ti se metaboliti 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 imala za posljedicu značajnu promjenu farmakokinetičkih parametara.

U cirotičnih bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh skor 6 – 10) liječenih racemičnim ibuprofenom uočeno je prosječno dvostruko produljenje poluvijeka, a omjer AUC-a enantiomera (S/R) bio je značajno niži u usporedbi sa zdravim kontrolama što upućuje na poremećaj metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema nekliničkih podataka važnih za procjenu sigurnosti osim onih koji su već navedeni u ovom sažetku opisa svojstava lijeka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

glicerol  
sorbitol, 70 % tekući, nekristalizirajući (E420)  
ksantanska guma  
celuloza, mikrokristalična i karmelozanatrij  
polisorbitat 80  
dinatrijev edetat  
saharinnatrij  
citratna kiselina hidrat  
natrijev citrat dihidrat  
natrijev benzoat (E211)  
aroma marelice sadrži:  
    propilenglikol,  
    aromu,  
    prirodnu aromu,  
    ulje naranče, ulje limuna

aroma za prikrivanje okusa sadrži:  
    krumpirov maltodekstrin  
    sastavnice arome  
    aspartam (E951)  
    acesulfam-K (E950)

simetikon emulzija (30 %)  
natrijev klorid  
voda, pročišćena

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena suspenzija: 3 godine.  
Nakon prvog otvaranja suspenzija se može čuvati 3 mjeseca.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

100 ml oralne suspenzije pakirano je u bočicu od 125 ml od smeđeg neutralnog stakla s polipropilenskim zatvaračem s navojem s polietilenskim pokrovom ili alternativno s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i prstenom koji otkriva neovlašteno rukovanje.  
Kartonska kutija sadrži jednu (1) bočicu, jednu plastičnu graduiranu oralnu štrcaljku za doziranje od 5 ml i uputu o lijeku. Plastična oralna štrcaljka za doziranje od 5 ml graduirana je na 2,5 ml i 5 ml za mjerenje doza.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Prije svake uporabe dobro protresti bočicu s lijekom.  
Za mjerenje potrebne količine suspenzije koristi se graduirana plastična oralna štrcaljka. Plastična štrcaljka nalazi se u pakiranju.

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid – INT d.o.o.  
Šlandrova ulica 4  
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija  
tel: +386 1 300 42 90  
fax: +386 1 300 42 91  
e-mail: info@alkaloid.si

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

HR-H-537072899

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 24. ožujka 2016.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 06. srpnja 2020.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

03. veljače 2024.