

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

IBALGIN RAPID 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg ibuprofena u obliku ibuprofenlizinata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Opis tablete: ružičasta, ovalna, obostrano ispupčena tableta dimenzije približno 19,1 x 9,1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

IBALGIN RAPID namijenjen je za simptomatsko liječenje blage do umjerene akutne boli različitoga podrijetla, poput glavobolje (uključujući tenzijsku i migrensku glavobolju), zubobolje, boli nakon vađenja zuba (uključujući kirurško uklanjanje impaktiranih zubi), bolova u mišićima i dismenoreje. IBALGIN RAPID se također koristi za simptomatsko liječenje vrućice.

Lijek je namijenjen odraslima i adolescentima od 40 kg tjelesne težine na više (navršenih 12 godina i stariji).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti od 40 kg tjelesne težine na više (navršenih 12 godina i stariji)

Početna doza je 400 mg ibuprofena (jedna tableta IBALGIN RAPIDA, što odgovara količini od 684 mg ibuprofenlizinata). Zatim se, po potrebi, može uzeti 400 mg ibuprofena (1 tableta IBALGIN RAPIDA) svakih 6 sati.

Razmak između dviju doza mora iznositi najmanje 6 sati.

Maksimalna dnevna doza, kad se lijek uzima bez liječničkoga recepta, iznosi 1200 mg ibuprofena (3 tablete IBALGIN RAPIDA) u 24 sata.

U odraslih osoba se Lijek ne smije uzimati više od 3 dana u slučaju migrenske glavobolje ili vrućice, odnosno više od 4 dana za liječenje boli. Ako simptomi ustraju ili se pogoršaju, bolesniku se savjetuje kontaktirati liječnika.

Ako je lijek potrebno uzimati više od 3 dana u adolescenata (12 godina i stariji), ili ako simptomi ustraju ili se pogoršaju, bolesniku se savjetuje kontaktirati liječnika.

Starije osobe

U starijih bolesnika doziranje je jednako kao u odraslih, ali je potreban povećani oprez (vidjeti dio 4.4).

Djeca ispod 40 kg tjelesne težine (mlađa od 12 godina)

IBALGIN RAPID je kontraindiciran u djece ispod 40 kg tjelesne težine (mlađa od 12 godina) zbog

jačine pojedinačne doze, vidjeti dio 4.3.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega

Nije potrebno smanjiti dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, no ipak je potreban povećani oprez (vidjeti dio 4.4).

Tableta se može uzeti sa ili bez hrane. Uzimanje s hranom ili kratko vrijeme nakon obroka, može odgoditi početak djelovanja. Međutim, uzimanje lijeka s hranom poboljšava podnošljivost lijeka i umanjuje vjerojatnost gastrointestinalnih problema.

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s reakcijama preosjetljivosti u povijesti bolesti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) povezanim s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u povijesti bolesti povezani s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja) u povijesti bolesti.
- U bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- Poremećaji hemokoagulacije i hematopoeze.
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV).
- Teško zatajenje jetre ili bubrega.
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- Djeca ispod 40 kg tjelesne težine (mlađa od 12 godina).
- Treće tromjesečje trudnoće.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati uzimanjem najmanje učinkovite doze kroz najkraće vrijeme koje je potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2, te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike ispod).

Gastrointestinalna sigurnost

Treba izbjegavati istodobnu primjenu IBALGIN RAPIDA s ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2.

Starije osobe

Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL), poglavito gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, što može biti fatalno (vidjeti dio 4.8).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su pri uzimanju svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) i to bilo kad tijekom liječenja, sa simptomima upozorenja ili bez njih te bez obzira na prethodnu anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je s povećanjem doze nesteroidnih protuupalnih lijekova, u bolesnika sa želučanim ulkusom u povijesti bolesti, osobito ako

je povezan s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih osoba. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižim dostupnim dozama. Za te bolesnike potrebno je razmotriti kombinirano liječenje protektivnim lijekovima (poput mizoprostola ili inhibitora protonske pumpe) kao i za bolesnike koji zahtijevaju istodobnu primjenu niskih doza acetilsalicilatne kiseline ili druge djelatne tvari koje mogu povećati gastrointestinalne rizike (vidjeti ispod i dio 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, posebno stariji, moraju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), poglavito u početku liječenja. Oprez se savjetuje bolesnicima koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi ili antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili inhibitori agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Ako dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije u bolesnika koji uzimaju IBALGIN RAPID, uzimanje lijeka treba prekinuti.

Nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom gastrointestinalne bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer se to stanje može pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) je potreban prije početka liječenja u bolesnika s hipertenzijom i/ili srčanim zatajivanjem u povijesti bolesti, jer su pri uzimanju nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) zabilježeni zadržavanje tekućine, hipertenzija i nastanak edema. 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).

Povećani oprez je potreban

- Kod oštećene funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 4.8).
- Praćenje bubrežne funkcije preporuča se rizičnim bolesnicima, tj. bolesnicima s oštećenom funkcijom srca i bubrega, liječenim diureticima ili za vrijeme dehidracije bilo koje etiologije.
- Kod oštećene funkcije jetre (vidjeti dio 4.2, 4.3 i 4.8)
- Tijekom dugotrajne terapije uputno je kontrolirati krvnu sliku i rutinski pratiti bubrežnu i jetrenu funkciju. Uputno je prekinuti terapiju ibuprofenom ako se pojavi pogoršanje jetrene funkcije povezano s njegovom primjenom. Nakon prekida liječenja zdravstveno stanje se obično normalizira. Uputna je i povremena kontrola glikemije.
- Neposredno nakon velikih kirurških zahvata.
- Kod kongenitalnih poremećaja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).
- U astmatičnih bolesnika.
- U bolesnika koji se liječe kumarinskim antikoagulantima. U bolesnika koji koriste kumarinske antikoagulanse uputna je češća kontrola parametara koagulacije krvi.
- Sistemski lupus eritematosus i miješane bolesti vezivnog tkiva (rizik od aseptičnog meningitisa). Aseptički meningitis rijetko je opažen u bolesnika liječenih ibuprofenom. Iako je vjerojatnije da se javi u bolesnika sa sistemskim lupusom eritematosusom i bolestima vezivnog tkiva, aseptični meningitis zabilježen je u bolesnika bez podležćih kroničnih bolesti.
- Ako se javi problemi s vidom, zamućeni vid, skotomi, poremećaji percepcije boje, neophodno

- je prekinuti uzimanje lijeka.
- U bolesnika koji pate od peludne groznice, nosnih polipa ili kroničnih opstruktivnih respiratornih poremećaja jer za njih postoji povećani rizik od alergijskih reakcija. Mogu se očitovati kao napadaji astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) vrlo su rijetko opažene. Pri pojavi prvih znakova reakcije preosjetljivosti nakon uzimanja/primjene IBALGIN RAPIDA, liječenje se mora prekinuti. Potrebne medicinske mjere mora poduzeti specijalist u skladu sa simptomima.

Teške kožne reakcije

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

Iznimno, vodene kozice (varicella) mogu biti u podlozi ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekih tkiva. Preporučuje se izbjegavati primjenu IBALGIN RAPIDA u slučaju vodenih kozica.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

IBALGIN RAPID može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se IBALGIN RAPID primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Ostali podaci

Dugotrajna primjena bilo koje vrste lijekova protiv boli kod glavobolje može ju pogoršati. Ako je do toga došlo ili se sumnja na takvu situaciju, potrebno je dobiti medicinski savjet i prekinuti liječenje. Na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom uporabom lijekova treba posumnjati u bolesnika koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovitoj uporabi lijekova protiv glavobolje.

Općenito, redovita uporaba lijekova protiv bolova, osobito kombinacije nekoliko djelatnih tvari koje ublažavaju bol, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom zatajenja bubrega (analgetska nefropatija). Rizik može biti povećan kod fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidracijom. Stoga je to potrebno izbjegavati.

Prilikom istodobnog konzumiranja alkohola s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) može doći do povećanja nuspojava povezanih s djelatnom tvari, osobito onih koji se odnose na gastrointestinalni trakt ili središnji živčani sustav.

Uzimanje inhibitora ciklooksigenaze/inhibitora sinteze prostaglandina može negativno utjecati na plodnost žena zbog učinka na ovulaciju. Taj je učinak reverzibilan i smanjuje se nakon prestanka uzimanja lijeka. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili kojima je u tijeku ispitivanje neplodnosti, treba razmotriti prestanak uzimanja ibuprofena.

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

Pedijatrijska populacija

Postoji rizik od oštećenja bubrega u dehidriranih adolescenata.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu IBALGIN RAPIDA s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2.

Ibuprofen (kao i ostali nesteroidni protuupalni lijekovi) se mora uzimati s posebnim oprezom sa sljedećim lijekovima:

- *acetilsalicilatnom kiselinom ili drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima*: zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja,
- *acetilsalicilatnom kiselinom*: 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. Pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).,
- *kortikosteroidima*: zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja i ulkusa (vidjeti dio 4.4),
- *antihipertenzivima i diureticima*: jer nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti učinak diuretika i ostalih antihipertenzivnih lijekova. U nekih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta receptora ili antagonista angiotenzina-II i sredstava koja inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg narušavanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajivanje bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga je kombinaciju potrebno primjenjivati s oprezom, osobito u starijih. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon započinjanja istodobnog liječenja te periodički nakon toga.
- *diureticima koji štede kalij*: jer istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalijemije (preporuča se kontrola kalija u serumu),
- *antikoagulansima*: jer nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4),
- *inhibitorima agregacije trombocita i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI)*: zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4),
- *litijem, digoksinom, fenitoinom*: jer istodobna primjena IBALGIN RAPIDA s preparatima litija, digoksina ili fenitoina može povećati serumske razine tih djelatnih tvari. Kontrola serumskih razina litija, digoksina i fenitoina u nije postavljena kao nužan zahtjev pri ispravnoj uporabi (primjena maksimalno tijekom 4 dana),
- *metotreksatom*: primjena IBALGIN RAPIDA unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata i povećanja njegovog toksičnog učinka,
- *baklofenom*: jer postoje klinički podaci koji ukazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati plazmatske vrijednosti ovog lijeka,
- *zidovudinom*: jer postoji dokaz povećanog rizika od hemartroze i hematoma u HIV pozitivnih hemofiličara koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom,
- *kinolonskim antibioticima*: jer podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu imati povećani rizik od razvoja konvulzija,
- *ciklosporinom, takrolimusom*: jer se može povećati rizik od nefrotoksičnosti zbog smanjene sinteze prostaglandina u bubregu. Tijekom kombinirane terapije pomno se mora nadzirati funkcija bubrega, osobito u starijih bolesnika,
- *derivatima sulfonilureje*: jer su klinička ispitivanja pokazala interakcije između nesteroidnih

protuupalnih lijekova i antidijabetika (sulfonilureje). Iako, do sada, nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureja, preporučuje se kontrola vrijednosti glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnom uzimanju,

- *sulfinpirazonom, probenecidom*: jer lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena,
- *aminoglikozidima*: jer ibuprofen može smanjiti klirens aminoglikozida, a njihova istodobna primjena može povećati rizik od nefrotoksičnosti i ototoksičnosti,
- *CYP2C9 inhibitori*: 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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili *embrionalni/fetalni* razvoj.

Podaci iz epidemioloških studija *upućuju na* povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize nakon uzimanja *inhibitora* sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih *malformacija* povećao se s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se kako se rizik povećava s dozom i trajanjem *terapije*.

Pokazalo se da primjena inhibitora sinteze prostaglandina izaziva u životinja povećani predimplantacijski i postimplantacijski gubitak i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, u životinja koje su tijekom organogeneze dobivale inhibitor sinteze prostaglandina zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. Može se pojaviti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilan nakon prestanka primjene. Osim toga, bilo je izvješća o suženju ductus arteriosus-a nakon liječenja u drugom tromjesečju koji su se većinom povukli nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen se ne smije davati, osim ako to nije neophodno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti, odnosno žena u prvom ili drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti najmanja moguća, a vrijeme uzimanja što je moguće kraće. Treba razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije ductus arteriosus-a nakon izloženosti ibuprofenu od nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje. Primjenu ibuprofena treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili suženje ductus arteriosus-a.

Svi inhibitori sinteze prostaglandina tijekom trećeg tromjesečja trudnoće mogu dovesti:

- *u fetusa do*:
 - kardiopulmonalne toksičnosti (prerana konstrikcija/zatvaranje ductus arteriosus-a i pulmonalna hipertenzija);
 - renalne disfunkcije (vidjeti iznad);
- *u majke i novorođenčeta na kraju trudnoće do*:
 - mogućeg produljenja vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može javiti čak i kod vrlo malih doza
 - inhibicije kontrakcija uterusa što može odgoditi ili produljiti porođaj.

Zbog toga je ibuprofen kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti u dijelovima 4.3 i 5.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti prodiru u majčino mlijeko samo u vrlo niskim koncentracijama. Zbog minimalne količine u majčinom mlijeku, kratkog poluvijeka eliminacije i dosada neprijavljenih slučajeva štetnog učinka na dojenčad, ibuprofen se kratko vrijeme može uzimati tijekom dojenja za

liječenje boli ili vrućice u preporučenim dozama. Sigurnost dugotrajnog uzimanja nije utvrđena.

Plodnost

Postoje neki dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu izazvati oštećenje plodnosti u žena djelovanjem na ovulaciju. To je reverzibilno nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da se prilikom primjene većih doza IBALGIN RAPIDA mogu javiti nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što su umor, omaglica i poremećaji vida, sposobnost reagiranja te aktivnog sudjelovanja u prometu i rada sa strojevima može, u izoliranim slučajevima, biti narušena. To se u velikoj mjeri odnosi na kombinaciju s alkoholom.

4.8 Nuspojave

U donjoj tablici sažeto su prikazane nuspojave na ibuprofen podijeljene u skupine prema MedDRA klasifikaciji i prema učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Za slijedeće nuspojave lijeka mora se uzeti u obzir da uglavnom ovise o dozi i da se razlikuju između pojedinaca.

Najčešće opažene nuspojave su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Chronova bolest (vidjeti dio 4.4) zabilježeni su nakon primjene. Manje često je opažen gastritis.

Edem, hipertenzija i zatajivanje srca zabilježeni su u svezi s liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL).

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).

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA –i	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Zabilježene su egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fasciitisa) u podudarnosti s primjenom NSAIL lijekova. Ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene IBALGIN RAPIDA, bolesnika treba uputiti da se odmah javi liječniku. Potrebno je istražiti postoji li indikacija za uvođenje antiinfektivnog/antibiotskog liječenja

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Poremećaji u stvaranju krvi (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaci mogu biti vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, tegobe slične gripi, teški umor, krvarenje iz nosa i kože. Pri dugotrajnoj terapiji potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti s kožnim osipom i svrbežom, kao i napadaji astme (moguće s padom krvnog tlaka). Bolesnika treba savjetovati da, u tom slučaju, odmah obavijesti liječnika i prestane uzimati IBALGIN RAPID.
	Rijetko	Aseptični meningitis (posebno u bolesnika sa sistemskim lupusom eritematodesom i miješanim bolestima vezivnog tkiva).
	Vrlo rijetko	Teške generalizirane reakcije preosjetljivosti (edem lica, jezika i larinksa, dispneja, tahikardija, hipotenzija, šok opasan po život). Ako se pojavi jedan od ovih simptoma, što se može desiti čak i prilikom prve primjene, potrebna je hitna pomoć liječnika.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko	Retencija natrija i tekućina.
Psijhijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Depresija, emocionalna labilnost, psihotične reakcije.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Vrtoglavica, glavobolja, nesаница, agitacija, razdražljivost ili umor.
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida.
	Rijetko	Poremećaji percepcije boje, toksična ambliopija.
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus.
Srčani poremećaji	Rijetko	Zatajenje srca.
	Vrlo rijetko	Palpitacije, infarkt miokarda.
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Pad krvnog tlaka, hipertenzija, vaskulitis.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko	Bronhospazam (uglavnom u bolesnika s astmom), egzacerbacija astme.
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Mučnina, povraćanje, žgaravica, proljev, konstipacija, flatulencija.
	Često	Bolovi u abdomenu i blagi gastrointestinalni gubici krvi koji mogu, u iznimnim slučajevima, uzrokovati anemiju.

	Manje često	Gastritis, gastrointestinalni ulkusi, potencijalno s krvarenjem (melena, hematemeza) i perforacija, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija Chronove bolesti, egzacerbacija kolitisa.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi. Bolesnika je potrebno savjetovati da u slučaju pojave teške boli u gornjem abdomenu, melene ili hematemeze, prestane uzimati lijek i odmah ode liječniku.
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Promjene jetrene funkcije (obično reverzibilne).
	Vrlo rijetko	Oštećenje jetre, osobito pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Urtikarija, pruritus.
	Vrlo rijetko	Alopecija, bulozne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, erythema multiforme. U iznimnim slučajevima, teške kožne infekcije i komplikacije na mekim tkivima mogu se javiti tijekom infekcije virusom varicella (vidjeti također „Infekcije i infestacije“).
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), reakcije fotoosjetljivosti, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Cistitis, hematurija, poremećaji funkcije bubrega, uključujući nefrotički sindrom ili intersticijski nefritis koji mogu biti udruženi s akutnim bubrežnim zatajenjem, papilarna nekroza, osobito pri dugotrajnoj primjeni, povećanje koncentracije ureje u serumu i edem. Zbog toga je potrebno redovito kontrolirati funkciju bubrega.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Predoziranje ibuprofenom izaziva uglavnom gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, bol u epigastriju, gastrointestinalno krvarenje ili, rjeđe, proljev). Pri težem trovanju mogu se javiti poremećaji SŽS – a (glavobolja, omaglica, agitacija, somnolencija, dezorijentacija, konvulzije ili koma). U bolesnika se katkad razvijaju konvulzije. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza, također može biti produljeno protrombinsko vrijeme/INR, vjerojatno zbog interferencije s djelovanjem cirkulirajućih faktora zgrušavanja. Može doći do akutnoga zatajivanja bubrega i oštećenja jetre. U astmatičara je moguća egzacerbacija astme. Nadalje, mogu se javiti hipotenzija i depresija disanja.

Liječenje

Nema specifičnog antidota, liječenje je potporno i simptomatsko.

Terapija akutnoga predoziranja: ispiranje želuca i to što je moguće prije te primjenu aktivnoga ugljena, kad se radi o bolesniku u kojega nije prošlo više od sat vremena od predoziranja. Također je moguće koristiti laksative ili se može izazvati povraćanje.

Liječenje je potporno i simptomatsko te obuhvaća kontrolu i prilagodbu tekućine i ravnoteže elektrolita, održavanje respiratornih i kardiovaskularnih funkcija; u slučaju konvulzija može se primijeniti diazepam ili lorazepam, a za hipotenziju plazma ekspanderi te eventualno dopamin ili noradrenalin. U slučaju astme treba dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci.

ATK oznaka: M01AE01.

Ibuprofenlizinat je lizinska sol ibuprofena, NSAIL derivat propionske kiseline. Terapijski učinci ibuprofenlizinata proizlaze iz njegova inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu iz čega zatim proizlazi inhibicija sinteze prostaglandina. U ljudi ibuprofen ublažava s upalom povezanu bol, oticanje i vrućicu. Osim toga, ibuprofen reverzibilno inhibira ADP-om i kolagenom induciranu agregaciju trombocita.

Nakon oralne primjene, ibuprofenlizin disocira na ibuprofensku kiselinu i lizin. Lizin nema poznatu farmakološku aktivnost. Farmakološka svojstva ibuprofenlizina stoga su jednaka onima ibuprofenske kiseline.

Kliničko ispitivanje provedeno je na 350 dobrovoljaca s postoperativnom dentalnom boli. IBALGIN RAPID pokazao je barem podjednaku djelotvornost u usporedbi s tabletama ibuprofenske kiseline od 400 mg, te je u liječenju umjerene do teške boli bio superioran placebo.

Dokazana su prva dva primarna ishoda studije, superiornost prema placebo i ne-inferiornost prema tabletama ibuprofenske kiseline. Za treći primarni ishod ove studije, ublažavanje boli u 45 minuta, superiornost prema tabletama ibuprofenske kiseline nije dokazana. Prije planirana sekundarna analiza vremena do početka djelovanja (vrijeme do bilo kojeg ublažavanja, vrijeme do značajnog ublažavanja, vrijeme do smanjenja boli na pola) nije pokazala bilo kakvu značajnu razliku između Nurofena i IBALGIN RAPIDA. Brži početak djelovanja potkrijepljen je u post-hoc analizi samo sekundarnim parametrima ublažavanja boli i intenziteta boli za 15 i 30 minuta. Nije bilo razlike u sigurnosti između IBALGIN RAPIDA i tableta ibuprofenske kiseline. Ipak, studija nije imala snagu da otkrije razlike u sigurnosti.

Ekperimentalni 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 acetilsalicilne 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

Većina farmakokinetičkih podataka dobivena nakon primjene ibuprofenske kiseline također se odnosi na ibuprofenlizin.

Ibuprofen se brzo i dobro apsorbira nakon oralne primjene.

Vršna koncentracija u plazmi nakon oralne primjene ibuprofenske kiseline postiže se već 1 do 2 sata nakon uzimanja na prazan želudac, odnosno nakon 1 do 3 sata kod uzimanja s jelom.

Međutim, ibuprofen se brže apsorbira iz gastrointestinalnog trakta nakon primjene IBALGIN RAPIDA. U jednoj farmakokinetičkoj studiji natašte sa zdravim dobrovoljcima potvrdilo se da IBALGIN RAPID brže postiže vršnu koncentraciju u plazmi u usporedbi s tabletama ibuprofenske kiseline od 400 mg. Medijan razlike u T_{max} iznosio je 15 minuta. Vršna koncentracija u plazmi od 37 µg/ml postignuta je 45 minuta nakon oralne primjene IBALGIN RAPIDA, u usporedbi s 30 µg/ml u 60 minuta nakon primjene tableta ibuprofenske kiseline od 400 mg. Površina ispod krivulje za plazmatske koncentracije bila je slična za IBALGIN RAPID i ibuprofensku kiselinu.

Poluvijek eliminacije ibuprofenske kiseline iznosi oko 2 sata.

Ibuprofen se opsežno veže za proteine u plazmi, ali je vezanje reverzibilno.

Relativno se brzo metabolizira u jetri na dva inaktivna metabolita koji se, zajedno s nepromijenjenim ibuprofenom, izlučuju urinom, ili kao takvi ili kao konjugati. Manji se dio izlučuje putem žuči u feces.

U organizmu može doći do nakupljanja lijeka u slučaju smanjenoga izlučivanja. Izlučivanje ibuprofena završava se 24 sata nakon primjene zadnje doze. Prisutnost hrane minimalno mijenja njegovu bioraspoloživost.

Ibuprofen prolazi placentalnu barijeru, a izlučuje se u majčino mlijeko u količini manjoj od 1 µg/ml.

U starijih nije opažena specifična razlika u farmakokinetičkom profilu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena primijećena je u ispitivanjima na životinjama uglavnom u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu pružila klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. Tijekom ispitivanja na štakorima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenim učincima ibuprofena. Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u ženki kunića kao i uzrokovao poremećaje u implantaciji kod različitih životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna su ispitivanja potvrdila da ibuprofen prolazi placentalnu barijeru. Nakon primjene maternalno toksičnih doza u ženki štakora, primijećena je povećana učestalost malformacija (npr. defekt ventrikularnog septuma) potomstva.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

celuloza, mikrokristalična, silikonizirana (tip Prosolv SMCC 90)

karmelozanatrij, umrežena

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

hidroksipropilceluloza (tip EF)

natrijev stearilfumarat

Ovojnica:

hipromeloza 2910/3

makrogol 6000

talk

titanijev dioksid (E171)

polisorbat 80

simetikon, emulzija SE 4
eritrozin (E127)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister s bijelom ili prozirkom troslojnom plastičnom PVC/Aclar/ PVC folijom i aluminijskom folijom:

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Blister s prozirkom troslojnom plastičnom PVC/PE/ PVdC folijom i aluminijskom folijom:

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrsta pakiranja:

a) Standardni blisteri

Blister čini prozirna troslojna plastična PVC/Aclar/ PVC folija i aluminijska folija ili

Blister čini prozirna troslojna plastična PVC/PE/PVdC folija i aluminijska folija.

b) Blisteri sa sigurnosnom zaštitom za djecu

Blister čini bijela troslojna plastična PVC/Aclar/ PVC folija i aluminijska folija.

Veličina pakiranja

Veličina pakiranja je 12 filmom obloženih tableta.

Dva blistera, svaki s po 6 filmom obloženih tableta u kutiji s priloženom uputom o lijeku.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Opella Healthcare France SAS
157 avenue Charles de Gaulle
92200 Neuilly-sur-Seine
Francuska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-029787657

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.07.2012./26.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

26.09.2023.