

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Ibuxin Rapid 684 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 684 mg ibuprofen-D,L-lizina (što odgovara 400 mg ibuprofena).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ibuxin Rapid 684 mg filmom obložene tablete su bijele do sivkasto prošarane, duguljaste tablete, s urezom na jednoj strani tablete, dimenzije približno 19,8 x 9,5 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Simptomatsko liječenje blage do umjerene boli kao što su: glavobolja, menstrualni bolovi, zubobolja, u slučaju vrućice te boli uslijed obične prehlade i gripe.

Simptomatsko liječenje napadaja migrene (s aurom ili bez nje).

Lijek je namijenjen odraslima, adolescentima i djeci starijoj od 12 godina čija tjelesna težina iznosi 40 kg i više.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Odrasli i djeca starija od 12 godina (tjelesne težine $\geq 40$ kg)

Početna doza je pola ili jedna Ibuxin Rapid 684 filmom obložena tableta, a zatim se, ako je potrebno, uzima dodatna doza od pola ili jedne Ibuxin Rapid 684 filmom obložene tablete.

Razmak između doza treba biti u skladu s primijećenim simptomima te maksimalnom dnevnom dozom, a mora iznositi najmanje 6 sati.

Maksimalna dnevna doza iznosi 3 Ibuxin Rapid 684 mg filmom obložene tablete u 24 sata.

Jedna Ibuxin Rapid 684 mg filmom obložena tableta sadrži 684 mg ibuprofenlizina što odgovara 400 mg ibuprofena.

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

##### Dodatne informacije o posebnim populacijama

*Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze. U starijih osoba potreban je povećani oprez obzirom na moguće nuspojave (vidjeti dio 4.4).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Lijek je kontraindiciran u bolesnika s jakim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3).

#### *Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2)*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Lijek je kontraindiciran u bolesnika s jakim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

#### *Pedijatrijska populacija*

Ovaj lijek je kontraindiciran u djece čija tjelesna težina iznosi manje od 40 kg (mlađi od 12 godina) zbog jačine pojedinačne doze (vidjeti dio 4.3).

#### Trajanje liječenja

Namijenjeno samo za kratkotrajno liječenje.

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

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tablete je potrebno progutati s vodom. Kod bolesnika s povećanom osjetljivošću želuca, preporučuje se uzimanje tableta ibuprofena uz obrok.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Pozitivna anamneza reakcije preosjetljivosti (bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) povezane s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline ili nekog drugog nesteroidnog protuupalnog lijeka.
- Neklasificirani poremećaji koagulacije i hematopoeze.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja) u povijesti bolesti.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u povijesti bolesti povezani s uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova.
- Cerebrovaskularno ili drugi oblici aktivnog krvarenja.
- Teška insuficijencija bubrega ili jetre.
- Koronarna bolest srca ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4).
- Treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)
- Djeca tjelesne težine manje od 40 kg (mlađa od 12 godina).

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

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.2, te niže navedena poglavlja o gastrointestinalnim i kardiovaskularnim učincima).

#### Gastrointestinalna sigurnost primjene

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

Stariji bolesnici: starije osobe imaju češće nuspojave na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL).

osobito gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, što može biti fatalno (vidjeti dio 4.2).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija: Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, moguće su bilo kada tijekom primjene NSAIL-a, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAIL-a.

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 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 ibuprofen, 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.  $\leq 1200$  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, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih lijekom Ibuxin Rapid. 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 eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su povezano s primjenom ibuprofena (vidjeti dio 4.8). Većina ovih reakcija pojavila se unutar prvog mjeseca.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu ibuprofena i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Iznimno, ozbiljne komplikacije infekcija kože i mekih tkiva mogu se pojaviti kod vodenih kozica (varicella). Do sada, nije moguće isključiti ulogu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) u pogoršanju tih infekcija. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju vodenih kozica.

### Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez pri primjeni ibuprofena u bolesnika koji pate od ili imaju u anamnezi bronhalnu astmu, stoga što ibuprofen u tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam.

### Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Ibuxin 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 varičelama. Kada se Ibuxin 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.

### Povećan oprez potreban je u sljedećim slučajevima:

- sistemski lupus eritematodes i miješane bolesti vezivnog tkiva (vidjeti dio 4.8). U bolesnika sa sistemskim lupus eritematodes (SLE) i mješovitim poremećajima vezivnog tkiva postoji povećan rizik od aseptičkog meningitisa.
- aseptički meningitis  
Aseptični meningitis je uočen u rijetkim slučajevima u bolesnika s terapijom ibuprofena. Iako je vjerojatnije da će se pojaviti u bolesnika koji imaju sistemski lupus eritematodes i povezane bolesti vezivnog tkiva, prijavljen je u bolesnika koji nemaju temeljne kronične bolesti.
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- oštećenje funkcije bubrega (akutno pogoršanje funkcije bubrega u bolesnika koji od ranije boluju od bolesti bubrega),
- dehidracija, posebice u slučaju teške dehidracije (uzrokovan povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- oštećenje funkcije jetre,
- alergije (kožne reakcije na različite tvari, astma, peludna groznica), kronično oticanje nosne sluznice, ili kronična opstruktivna bolest pluća,
- odmah nakon velikih kirurških zahvata.

### Dodatne informacije

Ibuprofen može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita). Stoga posebno treba motriti bolesnike s poremećajem koagulacije.

Tijekom dugotrajne terapije ibuprofenom, uputno je kontrolirati krvnu sliku i obaviti rutinske pretrage jetrene funkcije te funkcije bubrega.

Za vrijeme uzimanja ibuprofena, potrebno je osigurati dovoljan unos tekućine kako bi se izbjegla dehidracija te eventualno povećanje bubrežne toksičnosti povezane s uzimanjem ibuprofena.

Kod dugotrajne primjene analgetika u liječenju glavobolje, ona se može pogoršati. U tom slučaju, glavobolja se ne smije liječiti povećanjem doze analgetika.

Općenito, redovita uporaba lijekova protiv bolova, osobito kombinacije nekoliko djelatnih tvari koje ublažavaju bol, može dovesti do trajnog oštećenja funkcije bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

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.

Vrlo su rijetko zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Čim se primijete prvi znakovi preosjetljivosti nakon primjene ibuprofena, terapiju treba prekinuti, a stručno osoblje poduzeti potrebne medicinske mjere ovisno o simptomima. Ibuprofen može sakriti simptome infekcije (vrućica, bol i oticanje).

Postoje određeni pokazatelji da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina djeluju na ovulaciju i time smanjuju plodnost u žena. Taj je učinak reverzibilan po prestanku terapije (vidjeti dio 4.6).

#### Pedijatrijska populacija

Postoji povećan rizik od oštećenja bubrega u dehidrirane djece i adolescenata.

#### **Pomoćna tvar**

##### *Natrij*

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

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

- Nesteroidni protuupalni lijekovi: zbog povećanog rizika od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena i drugih lijekova iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (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 ibuprofena s preparatima koji sadrže digoksin, fenitoin ili litij može povećati razine tih djelatnih tvari u serumu. Provjera razine litija, digoksina i fenitoina u serumu u pravilu nije obvezna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najduže tijekom 4 dana).
- Diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i antagonisti angiotenzinskih receptora: lijekovi iz skupine NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. U nekim slučajevima kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s ugroženom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista angiotenzinskih receptora s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega i razvojem bubrežnog zatajivanja koje je najčešće reverzibilno. Stoga ove kombinacije lijekova treba koristiti s oprezom, posebno kod starijih bolesnika. Bolesnike treba prikladno hidrirati te razmotriti mogućnost praćenja funkcije bubrega nakon

- početka uzimanja kombinirane terapije i povremeno tijekom liječenja.
- Diuretici koji štede kalij: istodobna primjena s ibuprofenom može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se provjera kalija u serumu).
  - Kortikosteroidi: kortikosteroidi mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili krvarenja probavnog sustava) (vidjeti dio 4.3).
  - Antikoagulansi: lijekovi iz skupine NSAIL mogu pojačati učinak antikoagulansa, poput varfarina (vidjeti dio 4.4).
  - Lijekovi koji smanjuju agregaciju trombocita i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRIs): povećan rizik od krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4).
  - Metotreksat: Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata te do pojačanja njegovih toksičnih učinaka.
  - Zidovudin: postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih (+) hemofilicara koji istodobno primaju terapiju zidovudinom i ibuprofenom.
  - Ciklosporin: postoji pojačan rizik od oštećenja funkcije bubrega zbog djelovanja ciklosporina pri istodobnoj primjeni NSAIL-a. Ovaj učinak se također mora uzeti u obzir i pri istodobnoj primjeni ciklosporina i ibuprofena.
  - Sulfonilureja: klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL-a i antidijabetika (sulfonilureja). Iako do sada nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureje, preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka.
  - Takrolimus: rizik od nefrotoksičnosti je povećan ako se ova dva lijeka primjenjuju istodobno.
  - Probenecid i sulfinpirazon: lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
  - Kinolonski antibiotici: ispitivanja na životinjama pokazuju da lijekovi iz skupine NSAIL-a mogu pojačati rizik od konvulzija povezan s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove iz skupine NSAIL-a i kinolone imaju povećan rizik za razvoj konvulzija.
  - Mifepriston: lijekovi iz skupine NSAIL-a se ne smiju primjenjivati 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona, s obzirom da mogu smanjiti učinak mifepristona.
  - Aminoglikozidi: NSAIL lijekovi smanjuju izlučivanje aminoglikozida.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili na embrionalni, odnosno fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan s manje od 1 % na otprilike 1,5 %. Vjeruje se kako se rizik povećava s povećanjem doze i vremenom trajanja terapije.

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

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



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

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

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciji kontrakcija maternice koja dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

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

#### Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti se mogu izlučiti u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Do sada nisu poznati štetni učinci za dojenče. Stoga, tijekom kratkotrajnog liječenja boli i povišene temperature preporučenim dozama, dojenje najčešće nije potrebno prekinuti.

#### 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. Kod žena koje imaju problem sa začećem, ili koje prolaze testove utvrđivanja neplodnosti, treba razmotriti prekid terapije ibuprofenom.

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

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

### **4.8. Nuspojave**

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

Učestalost nuspojava navedena je kao:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ),

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ),

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Kod navedenih nuspojava treba uzeti u obzir da one pretežno ovise o dozi i karakteristikama pojedinog bolesnika.

Najčešće zabilježene nuspojave odnose se na probavni sustav. Mogu se pojaviti: peptički ulkus, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnova bolest (vidjeti dio 4.4). Manje često primijećen je i gastritis.

Rizik od krvarenja u probavnom sustavu posebice ovisi o dozi i vremenu trajanja terapije.

Tijekom terapije s lijekovima iz skupine NSAIL zabilježeni su edem, hipertenzija i zatajivanje srca.

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

#### Infekcije i infestacije

Vrlo rijetko:

Zabilježeno je pogoršanje infektivnih bolesti (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) tijekom primjene NSAIL-a. Moguće je da je ova nuspojava povezana s mehanizmom djelovanja NSAIL-a.

Bolesnika treba savjetovati da se odmah obrati liječniku ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene ibuprofena. To je potrebno kako bi liječnik procijenio je li je u tom slučaju indicirana primjena antibiotske terapije.

Tijekom primjene ibuprofena primijećeni su simptomi aseptičkog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišenu temperaturu ili poremećaj stanja svijesti. Za ove nuspojave predisponirani su bolesnici s autoimunim bolestima (SLE – sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva).

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko:

Poremećaji stvaranja krvnih stanica (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Početni znakovi mogu biti vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa ili kože. U tom slučaju, bolesnika treba savjetovati da prekine s primjenom lijeka, da izbjegava samoliječenje s analgeticima ili antipireticima te da se obrati liječniku.

Tijekom dugotrajne terapije redovito treba kontrolirati krvnu sliku.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Manje često:

Reakcije preosjetljivosti praćene 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 ibuprofen.

Vrlo rijetko:

Teške opće reakcije preosjetljivosti koje se mogu manifestirati kao edem lica, oticanje jezika oticanje unutarnjeg dijela grkljana s konstrikcijom dišnih puteva, respiratorni distres, ubrzani otkucaji srca, te sniženje tlaka do šoka opasnog za život.

Ukoliko se pojavi bilo koji od navedenih simptoma, čak i prilikom prve primjene lijeka, potrebno je odmah zatražiti liječničku pomoć.

#### Psijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko:

Psihotične reakcije, depresija.

#### Poremećaji živčanog sustava

Manje često:

Glavobolja, omaglica, nesanice, agitacija, razdražljivost ili umor.

Nepoznato:

Aseptički meningitis.

#### Poremećaji oka

Manje često:

Poremećaji vida. U slučaju pojave ovog simptoma, bolesnika treba savjetovati da se odmah javi liječniku te prekine liječenje ibuprofenom.



### Poremećaji uha i labirinta

Rijetko:  
Tinitus.

### Srčani poremećaji

Vrlo rijetko:  
Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda.

Nepoznato:  
Kounisov sindrom

### Krvožilni poremećaji

Vrlo rijetko:  
Arterijska hipertenzija.

### Poremećaji probavnog sustava

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

Manje često:  
Gastrointestinalni ulkusi, moguće s krvarenjem i perforacijom. Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis.

Vrlo rijetko:  
Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje crijevnih struktura nalik na dijafragmu.  
Bolesnika treba savjetovati da prekine terapiju i da se odmah javi liječniku ukoliko se pojavi jaka bol u gornjem dijelu abdomena, melena ili hematemeza.

### Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko:  
Jetrena disfunkcija, oštećenje funkcije jetre, osobito pri dugotrajnoj terapiji, zatajenje jetre, akutni hepatitis.

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo rijetko:  
Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija.  
U iznimnim slučajevima, tijekom infekcije varicela virusom mogu se javiti teške kožne infekcije i komplikacije u mekom tkivu (vidjeti „Infekcije i infestacije“).

Nepoznato:  
Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom).  
Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).  
Reakcije fotosenzibilnosti.

### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:  
Oštećenja bubrežnog tkiva (papilarne nekroze) i povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi.

Vrlo rijetko:  
Smanjeno izlučivanje mokraće i stvaranje edema. Ovi simptomi posebno su indikativni kod bolesti bubrega što može ponekad dovesti i do zatajenja bubrega. Ukoliko se pojave navedeni simptomi ili se pogoršaju, bolesnika treba savjetovati da se odmah javi liječniku te prekine liječenje ibuprofenom.  
Nefrotski sindrom.

Nepoznato:

Intersticijski nefritis koji može biti praćen akutnim zatajenjem 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 radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi predoziranja

Kao simptomi predoziranja mogu se javiti poremećaji središnjega živčanog sustava, poput glavobolje, omaglice, ošamućenosti i nesvjestice (i miokloničkih konvulzija u djece), kao i abdominalna bol, mučnina i povraćanje. Moguće je i gastrointestinalno krvarenje, kao i funkcijski poremećaji jetre i bubrega. Mogu se javiti i hipotenzija, respiratorna depresija i cijanoza.

Kod ozbiljnog trovanja može doći do metaboličke acidoze.

#### Terapijske mjere pri predoziranju

Nema specifičnog antidota. Liječenje je simptomatsko.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

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

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek za koji je na konvencionalnim životinjskim eksperimentalnim modelima upale dokazano da djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina. U ljudi ibuprofen djeluje antipiretički te ublažava bol i oticanje koje je povezano s upalom. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira ADP-om i kolagenom induciranu agregaciju trombocita.

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 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**

Nakon oralne primjene, ibuprofen-DL-lizin se djelomično apsorbira u želucu, a potpuno se apsorbira u tankom crijevu. Vršna koncentracija u plazmi, nakon primjene kroz usta, postiže se nakon 0.68 sati u slučaju uzimanja na prazan želudac. Ibuprofen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (99%).

Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija), farmakološki neaktivni metaboliti se potpuno eliminiraju, uglavnom putem bubrega (90 %), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2 sata.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena primijećena je u eksperimentalnim studijama na životinjama, uglavnom u obliku lezija i ulkusa u gastrointestinalnom traktu. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. Tijekom ispitivanja na štakorima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenom djelovanju ibuprofena. Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u ženki kunića te 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 mladunčadi štakora.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
talk  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

hipromeloza  
makrogol 6000  
glicerol 85%-tni

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 filmom obloženih tableta u (PVC/PE/PVDC//Al) blisteru  
12 filmom obloženih tableta u (PVC/PE/PVDC//Al) blisteru  
20 filmom obloženih tableta u (PVC/PE/PVDC//Al) blisteru

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-064892441

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

Datum prvog odobrenja: 28. lipnja 2013.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. veljače 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

26. veljače 2024.