

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nurofen Rapid Forte 400 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 400 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

sorbitol (E420) 36,6 mg/kapsula

boja Ponceau 4R (E124) 0,79 mg/kapsula, vidjeti dio 4.4.

kalij 31,23 mg (0,8 mmol)/kapsula

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Crvena, ovalna prozirna meka kapsula s otisnutim bijelim logom nurofen.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za simptomatsko liječenje blage do umjerene boli poput glavobolje, menstruacijske boli, zubobolje, te povišene temperature i boli kod obične prehlade.

Lijek Nurofen Rapid Forte je indiciran za primjenu u odraslih i adolescenata iznad 40 kg tjelesne težine (od 12 godina starosti).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Lijek je namijenjen za primjenu kod odraslih i adolescenata iznad 40 kg tjelesne težine (od 12 godina starosti). Početna doza je 400 mg (1 kapsula) uz dovoljnu količinu tekućine. Ako je potrebno može se uzeti dodatna doza od 400 mg (1 kapsula) nakon 6 sati. Tijekom 24 sata ne smije se prekoračiti ukupna doza 1200 mg ibuprofena (3 kapsule).

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Samo za kratkotrajnu primjenu. Kapsule se ne smiju žvakati.

Bolesnicima koji imaju osjetljiv želudac, preporučuje se uzimanje lijeka Nurofen Rapid Forte uz obrok.

Ako se uzme kratko nakon jela, početak djelovanja lijeka Nurofen Rapid Forte može biti odgođen. U slučaju navedenog, nemojte uzimati više lijeka Nurofen Rapid Forte nego što je preporučeno u dijelu 4.2. (doziranje) ili dok ne prođe propisan vremenski razmak između dvije doze.

Trajanje liječenja

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Ako se kod odraslih ovaj lijek mora primjenjivati duže od 3 dana u slučaju vrućice ili duže od 4 dana za smanjenje boli ili ako se simptomi pogoršaju, bolesnika treba savjetovati da se obrati liječniku.

Ako se ovaj lijek mora primjenjivati kod adolescenata starijih od 12 godina duže od 3 dana ili ako se simptomi bolesti pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Posebne skupine bolesnika

Djeca i adolescenti

Za primjenu kod djece i adolescenata, vidjeti dio 4.3.

Stariji bolesnici

Nije potrebna posebna prilagodba doze. Zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4.), preporučuje se pažljivo pratiti starije bolesnike.

Zatajenje bubrega

Kod bolesnika s blagim do umjereno jakim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno smanjenje doze (za bolesnike s teškim zatajenjem bubrega, vidjeti dio 4.3.).

Zatajenje jetre (vidjeti dio 5.2.)

Kod bolesnika s blagim do umjereno jakim oštećenjem jetrene funkcije nije potrebno smanjenje doze (za bolesnike s teškom disfunkcijom jetre, vidjeti dio 4.3.).

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) povezane s primjenom acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Aktivni ulkus/krvarenje ili anamneza ponavljano ulkusa/krvarenja na želucu (dvije ili više zasebnih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Bolesnici koji u anamnezi imaju krvarenje ili perforacije u probavnom sustavu, povezane s primjenom lijekova iz skupine NSAIL.
- Bolesnici s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega (također vidjeti dio 4.4.).
- Teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV)
- Kod bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- Kod bolesnika s hemoragijskom dijatezom ili poremećajem koagulacije.
- Kod bolesnika s nerazjašnjenim poremećajima koštane srži.
- Kod bolesnika s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- U zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- Adolescenti koji imaju manje od 40 kg ili djeca mlađa od 12 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu umanjiti korištenjem najniže učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno da bi se ublažili simptomi (rizike za gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav pročitajte u nastavku).

Stariji bolesnici:

Stariji bolesnici imaju povećanu učestalost nuspojava tijekom primjene lijekova iz skupine NSAIL, posebno krvarenja i perforacija iz probavnog sustava koji mogu imati i smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Kod bolesnika s određenim bolestima potreban je oprez tijekom primjene ovog lijeka, jer se bolest može pogoršati:

- sistemski eritemski lupus i miješana bolest vezivnog tkiva – povećan rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).
- poremećaji probavnog sustava i kronična upalna bolest crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) (vidjeti nastavak teksta i dio 4.8.).
- hipertenzija i/ili bolest srca (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).
- oštećenje bubrega s obzirom na to da funkcija bubrega može oslabiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).
- disfunkcija jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).
- neposredno nakon velike operacije.
- kod bolesnika koji reagiraju alergijski na druge lijekove, jer kod njih postoji povećan rizik od reakcija preosjetljivosti i nakon primjene lijeka Nurofen Rapid Forte.
- kod bolesnika koji boluju od peludne groznice, nosnih polipa ili kronične opstruktivne bolesti pluća ili u anamnezi imaju alergijske reakcije, jer kod njih postoji povećan rizik za razvoj alergijskih reakcija, koje se mogu manifestirati kao napadaji astme (takozvana analgetska astma), Quinckenov edem ili urtikarija.

Respiratorni učinci:

Može doći do pogoršanja bronhospazma kod bolesnika s astmom ili anamnezom astme ili alergijskih bolesti.

Drugi NSAIL lijekovi:

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu lijeka Nurofen Rapid Forte s drugim NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer se povećava rizik za razvoj nuspojava (vidjeti dio 4.5.).

Gastrointestinalni učinci:

Krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, mogući su bilo kada tijekom primjene NSAIL, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazani su za sve lijekove iz skupine NSAIL. Ako tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći s povećanjem doza NSAIL i kod bolesnika koji u anamnezi imaju ulkus, posebice ako je on povezan s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.), te kod starijih osoba. Takvi bolesnici trebali bi započeti terapiju najnižom mogućom dozom. Kod ove skupine bolesnika treba razmisliti i o istodobnoj terapiji gastroprotektivnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe), kao i kod bolesnika koji istodobno moraju uzimati niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji predstavljaju rizik za probavni sustav (vidjeti nastavak i dio 4.5.).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, osobito starije osobe, potrebno je upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez kod bolesnika koji istodobno primjenjuju druge lijekove koji mogu povećati rizik nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antiagregacijski lijekovi kao acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnicima kod kojih postoje anamnestički podaci o bolestima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), lijekove iz skupine NSAIL treba davati s oprezom budući da njihova primjena može pogoršati stanje bolesti probavnog sustava (vidjeti dio 4.8.).

Teške kožne nuspojave (SCAR):

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

U iznimnim slučajevima, u podlozi ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekog tkiva može biti infekcija virusom Varicella. Preporučuje se izbjegavati primjenu Nurofen Rapid Forte kapsula u slučaju vodenih kozica.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija:

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

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:

Kod bolesnika s hipertenzijom i/ili zatajenjem srca u anamnezi, prije početka liječenja potreban je oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) s obzirom na to da su zabilježeni slučajevi zadržavanja tekućine, hipertenzije i pojave edema povezani s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

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).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih lijekom Nurofen. 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.

Ostale napomene:

Vrlo su rijetko zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Čim se primijete prvi znakovi preosjetljivosti nakon primjene Nurofen Rapid Forte kapsula, terapiju treba prekinuti, a stručno osoblje poduzeti potrebne medicinske mjere ovisno o simptomima.

Kod dugotrajne primjene Nurofen Rapid Forte kapsula potrebna je redovita kontrola aktivnosti jetrenih enzima, funkcije bubrega i krvne slike.

Kod dugotrajne primjene bilo kojeg analgetika u liječenju glavobolje, ona se može pogoršati. U tom slučaju, glavobolja se ne smije liječiti povećanjem doze analgetika. Treba potražiti savjet liječnika i prestati s primjenom lijeka. Kod bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) čestoj primjeni lijekova za glavobolju treba posumnjati na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom primjenom ovih lijekova.

Učestala i dugotrajna primjena analgetika, posebno nekoliko takvih lijekova u kombinaciji, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega i razvoja bubrežnog zatajenja (analgetska nefropatija). Ovaj rizik se može povećati uslijed gubitka soli i dehidracije.

Tijekom istodobne primjene alkohola i lijekova iz skupine NSAIL može doći do povećanja učestalosti nuspojava koje su uzrokovane djelatnom tvari, posebno nuspojava na probavnom i središnjem živčanom sustavu.

Učinci na krv:

Ibuprofen, djelatna tvar lijeka Nurofen Rapid Forte, može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita). Stoga treba pažljivo motriti bolesnike s poremećajem koagulacije.

Smanjenje plodnosti kod žena:

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uzrokovati smanjenu plodnost kod žena zbog svog učinka na ovulaciju. Ova pojava se povlači nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.6.).

Pedijatrijska populacija:

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

Posebna upozorenja za ovaj lijek:

Ovaj lijek sadrži 36,6 mg sorbitola u jednoj kapsuli. 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.

Ovaj lijek sadrži boju Ponceau 4R (E124) koja može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobnu upotrebu ibuprofena (kao i drugih NSAIL) treba izbjegavati u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

Acetilsalicilatnom kiselinom

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

Ekperimentalni 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.).

Ostalim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2

Istodobna primjena nekoliko lijekova iz skupine NSAIL može povećati rizik od razvoja ulceracija i krvarenja u probavnom sustavu zbog njihova sinergističkog učinka. Stoga, istodobnu primjenu ibuprofena i drugih lijekova iz skupine NSAIL treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez prilikom primjene ibuprofena s:

Srčanim glikozidima (npr. digoksinom): NSAIL mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti GFR i povećati razinu glikozida u plazmi.

Fenitoinom i litijem: istodobna primjena Nurofena Rapid Forte s pripravcima fenitoina i litija može povećati njihovu razinu u serumu. Provjera razine litija i fenitoina u serumu u pravilu nije obvezna ako se lijek ispravno primjenjuje (najduže tijekom 4 dana).

Kortikosteroidima: kortikosteroidi mogu povećati rizik od nuspojava, posebno u probavnom sustavu (ulceracije ili krvarenja probavnog sustava) (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovima koji smanjuju agregaciju trombocita i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansima: lijekovi iz skupine NSAIL mogu pojačati učinak antikoagulansa poput varfarina (vidjeti dio 4.4.).

Probenecidom i sulfinpirazonom: lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Diureticima, diureticima koji štede kalij i antihipertenzivima (ACE inhibitorima, beta-blokatorima i antagonistima angiotenzina-II): lijekovi iz skupine NSAIL mogu smanjiti učinak diuretika i drugih antihipertenziva. U nekim slučajevima kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista angiotenzina-II s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega i razvojem zatajenja bubrega 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.

Istodobna primjena lijeka Nurofen Rapid Forte i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se provjera kalija u serumu).

Metotreksatom: primjena lijeka Nurofen Rapid Forte unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata te do pojačanja njegovih toksičnih učinaka.

Ciklosporinom: postoji pojačan rizik od oštećenja bubrega zbog djelovanja ciklosporina pri istodobnoj primjeni NSAIL. Ovaj učinak se također mora uzeti u obzir i pri istodobnoj primjeni ciklosporina i ibuprofena.

Takrolimusom: rizik od nefrotoksičnosti je povećan ako se ova dva lijeka primjenjuju istodobno.

Zidovudinom: postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih (+) hemofiličara koji istodobno primaju terapiju zidovudinom i ibuprofenom. Istodobna primjena lijekova iz skupine NSAIL i zidovudina može povećati rizik od hematološke toksičnosti.

Sulfonilurejama: klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL i antidijabetika (sulfonilureja). Iako do sada nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureja, preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka.

Kinolonskim antibioticima: ispitivanja na životinjama pokazuju da lijekovi iz skupine NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija povezan s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove iz skupine NSAIL i kinolone imaju povećan rizik za razvoj konvulzija.

Mifepristonom: lijekovi iz skupine NSAID se ne smiju primjenjivati 8 – 12 dana nakon primjene mifepristona, s obzirom na to da lijekovi iz skupine NSAID mogu smanjiti učinak mifepristona.

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 pojavu kardiovaskularnih malformacija porastao je s manje od 1% na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava povećanjem doze i vremenom trajanja terapije.

Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultirala je povećanom smrtnošću zametka prije i poslije implantacije i povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, kod životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramniju 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 oligohidramnija 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 *ductusa arteriosus* i plućna hipertenzija);
 - oštećenju funkcije bubrega (pogledajte gore);
- majku i dijete, na kraju trudnoće:
 - mogućem produljenom vremenu krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji kontrakcija maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Stoga je primjena ibuprofena kontraindicirana 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

Primjena ibuprofena može utjecati na plodnost kod žena. Ova pojava se povlači nakon prestanka uzimanja lijeka. Stoga se ne preporučuje primjena ibuprofena kod žena koje imaju problema sa začećem (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnici koji tijekom primjene lijeka Nurofen Rapid Forte osjete omaglicu, pospanost, vrtoglavicu ili poremećaje vida trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad sa strojevima. Ovo se odnosi na veće doze lijeka uzete u kombinaciji s alkoholom. Jednokratna doza ili kratko vrijeme primjene ibuprofena obično ne zahtijeva uvođenje određenih mjera opreza.

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.

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, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (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 lijekovima iz skupine NSAIL zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca.

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

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti, a one mogu uključivati:

- nespecifične alergijske reakcije i anafilaksu
- reakcije dišnog sustava, npr. astmu, pogoršanje astme, bronhospazam, dispneju
- različite reakcije na koži, npr. pruritus, urtikariju, angioedem te rjeđe ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu i eritemu multiforme).

Bolesnika treba savjetovati da, ako primijeti nešto od gore navedenog, odmah prekine s primjenom lijeka i javi se svom liječniku.

Nuspojave povezane s primjenom ibuprofena dane su u tablici, klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od više ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	<i>Vrlo rijetko</i>	Egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) ¹
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>Vrlo rijetko</i>	Hematopoetski poremećaji ²
Poremećaji imunološkog sustava	<i>Manje često</i>	Reakcije preosjetljivosti praćene urtikarijom i svrbežom

	<i>Vrlo rijetko</i>	Teške generalizirane reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija i hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili teški šok) ³
Psihijatrijski poremećaji	<i>Vrlo rijetko</i>	Psihotične reakcije, depresija
Poremećaji živčanog sustava	<i>Manje često</i>	Poremećaji središnjeg živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesаницe, agitacije, razdražljivosti ili umora
Poremećaji oka	<i>Manje često</i>	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	<i>Rijetko</i>	Tinitus
Srčani poremećaji	<i>Vrlo rijetko</i>	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda ⁴
	<i>Nepoznato</i>	Kounisov sindrom, edem
Krvožilni poremećaji	<i>Vrlo rijetko</i>	Hipertenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<i>Vrlo rijetko</i>	Reaktivnost dišnih puteva koja uključuje astmu, pogoršanje astme, bronhospazam
	<i>Nepoznato</i>	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	<i>Često</i>	Nuspojave u probavnom sustavu poput dispepsije, piroze, bolova u abdomenu, mučnine, povraćanja, flatulencije, proljeva, konstipacije i blagog krvarenja u probavnom sustavu koje može uzrokovati anemiju u iznimnim slučajevima
	<i>Manje često</i>	Peptički vrijed, gastrointestinalne perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, ulceracije u ustima, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti, gastritis
	<i>Vrlo rijetko</i>	Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi. Melena i hematemeza ⁵
Poremećaji jetre i žuči	<i>Vrlo rijetko</i>	Disfunkcija jetre, oštećenje jetre, posebno pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Manje često</i>	Kožni osip
	<i>Vrlo rijetko</i>	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, toksičnu epidermalnu nekrolizu, alopeciju) ⁶
	<i>Nepoznato</i>	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS) Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) Reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>Rijetko</i>	Papilarna nekroza, hiperuricemija
	<i>Vrlo rijetko</i>	Akutno zatajenje bubrega ⁷
Pretrage	<i>Vrlo rijetko</i>	Sniženi hemoglobin

Opis odabranih nuspojava

¹ Zabilježena je tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je ova nuspojava povezana s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova. Bolesnika treba savjetovati da se odmah obrati liječniku ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tijekom primjene lijeka Nurofen Rapid Forte. To je potrebno kako bi liječnik procijenio da li je u tom slučaju indicirana primjena protuupalne/antibiotske terapije. Tijekom primjene ibuprofena primijećeni su simptomi aseptičkog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, vrućicu, dezorijentaciju ili poremećaj stanja svijesti. Za ove nuspojave predisponirani su bolesnici s autoimunim bolestima (SLE – sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva).

² Primjeri poremećaja stvaranja krvnih stanica su anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija i 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 odmah prestane s uzimanjem lijeka, izbjegava samoinicijativno uzimanje analgetika ili antipiretika i potraži savjet liječnika. Tijekom dugotrajne terapije redovito treba kontrolirati krvnu sliku.

³ Ako se pojavi koji od navedenih simptoma, što se može dogoditi već pri prvoj primjeni lijeka, potrebna je hitna medicinska pomoć.

⁴ Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci navode na zaključak da primjena ibuprofena, posebno u visokim dozama (2400 mg dnevno) i tijekom dugotrajnih terapija može biti povezana s povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4.).

⁵ Bolesnika treba uputiti da odmah prekine primjenu lijeka i da se javi liječniku ako osjeti jaku bol u gornjem dijelu abdomena ili se pojavi melena ili hematemeza.

⁶ U iznimnim slučajevima, moguća je pojava teških infekcija kože i komplikacija na mekim tkivima tijekom infekcije varicelom (vodenim kozicama) (vidjeti također dio "Infekcije i infestacije")

⁷ Posebno tijekom dugotrajne uporabe, povezano s povišenom urejom u serumu i edemom. Stvaranje edema, posebno kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotskim sindromom, intersticijskim nefritisom koji može biti praćen akutnim zatajenjem bubrega. Funkciju bubrega stoga treba redovito pratiti.

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

4.9. Predoziranje

Kod djece ingestija doze veće od 400 mg/kg može uzrokovati simptome. Kod adolescenata i odraslih nije jasno utvrđen odnos između doze i učinka. Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5 do 3 sata.

Simptomi

Većina bolesnika koji uzmu klinički značajnu količinu lijekova iz skupine NSAIL osjetit će samo mučninu, povraćanje, bol u epigastriju ili rjeđe proljev. Tinitus, glavobolja i krvarenje iz probavnog sustava su također mogući. Kod ozbiljnijeg predoziranja, primijećeni su poremećaji središnjeg živčanog sustava poput omaglice, pospanosti, povremeno uzbuđenost, dezorijentacija ili koma.

Ponekad može doći do razvoja konvulzija. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza. Protrombinsko vrijeme/INR može biti produženo, vjerojatno zbog međusobnog utjecaja s cirkulirajućim čimbenicima zgrušavanja. Mogu se pojaviti akutno zatajenje bubrega, hipotenzija, respiratorna depresija, cijanoza i oštećenje jetre. Dugotrajna primjena doza viših od preporučenih ili predoziranje može rezultirati bubrežnom tubularnom acidozom i hipokalemijom. Kod astmatičara može doći do pogoršanja astme.

Liječenje

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno te treba održavati prohodnost dišnih putova i pratiti akciju srca i vitalne znakove dok se stanje ne stabilizira. Može se razmotriti oralna primjena aktivnog ugljena unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. Kod učestalih ili produljenih konvulzija, treba dati diazepam ili lorazepam intravenozno. Astmatičarima treba dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) za koji je u konvencionalnim ispitivanjima na životinjama dokazana učinkovitost posredstvom inhibicije sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, otok i povišenu temperaturu. Također, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita induciranu ADP-om i kolagenom.

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.).

Specifična farmakodinamička svojstva:

Ibuprofen je otopljen u hidrofilnom otapalu unutar želatinske ovojnice. Nakon ingestije, želatinska ovojnica se raspada u želučanom soku i solubilizirani ibuprofen se oslobađa za apsorpciju.

Klinički podaci pokazuju da nakon uzimanja jedne meke kapsule s 400 mg ibuprofena analgetski učinak može trajati do 8 sati.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Nakon oralne primjene, ibuprofen se djelomično apsorbira u želucu, potpuno se apsorbira u tankom crijevu i brzo se raspodjeljuje unutar cijelog tijela.

Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija), farmakološki neaktivni metaboliti se potpuno izlučuju, uglavnom bubrezima (90%), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca i kod bolesnika s bolestima jetre i bubrega je 1,8 – 3,5 sata, a vezanje na proteine plazme iznosi 99%.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se otprilike 1-2 sata nakon oralne primjene farmaceutskih oblika s normalnom brzinom otpuštanja (tablete). Međutim, ibuprofen se apsorbira mnogo brže iz probavnog

sustava nakon oralne primjene Nurofen Rapid Forte mekih kapsula. U ispitivanju farmakokinetike (R07-1009), vrijeme potrebno da se dosegnu vršne koncentracije u plazmi (srednja T_{max}) nakon primjene lijeka u farmaceutskom obliku s normalnom brzinom otpuštanja (Nurofen tablete) natašte bilo je 112 min u usporedbi sa 47 min nakon primjene Nurofen Rapid Forte mekih kapsula. Ibuprofen je pronađen u plazmi više od 8 sati nakon primjene lijeka Nurofen Rapid Forte.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama zabilježena je subkronična i kronična toksičnost ibuprofena uglavnom u obliku lezija i ulceracija u probavnom sustavu. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu pokazala klinički značajni mutageni potencijal ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu pronađeni kancerogeni učinci ibuprofena. Ibuprofen može dovesti do inhibicije ovulacije kod zečeva kao i do poremećaja implantacije kod različitih životinjskih vrsta (zečevi, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da ibuprofen prolazi kroz placentu, te je kod primjene doza koje su toksične za majku, povećana mogućnost nastanka malformacija (npr. ventrikularni septalni defekt). U ispitivanjima na životinjama uočeno je da primjena lijekova iz skupine NSAID, za koje je poznato da inhibiraju sintezu prostaglandina, može povećati incidenciju distocije i odgođenog poroda.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

makrogol 600
kalijev hidroksid
voda, pročišćena

Ovojnica kapsule:

želatina
sorbitol, tekući (E420), djelomično dehidriran
boja Ponceau 4R (E124)

Tinta:

titanijev dioksid (E171)
propilenglikol
hipromeloza (E464)

Dodatne tvari:

trigliceridi (srednje duljine lanca)
lecitin (E322)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister od neprozirnog bijelog PVC/PVDC aluminijske folije. Svaki blister sadrži 8, 10 ili 20 mekih kapsula. Blisteri su pakirani u kartonsku kutiju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Reckitt Benckiser d.o.o.
Ulica grada Vukovara 269 D
10 000 Zagreb

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

HR-H-023698858

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. kolovoza 2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. studenoga 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10. veljače 2025.