

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Ibumax®Rp, 40 mg/mL, oralna suspenzija
INN: ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 mL oralne suspenzije sadrži:
ibuprofen 200 mg

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: natrijum-metilparahidroksibenzoat, natrijum-propilparahidroksibenzoat i maltitol, tečni.

5 mL oralne suspenzije sadrži 9,00 mg natrijum-metilparahidroksibenzoata.
5 mL oralne suspenzije sadrži 1,00 mg natrijum-propilparahidroksibenzoata.
5 mL oralne suspenzije sadrži 1447,50 mg maltitola, tečnog.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.
Homogena suspenzija bele boje, mirisa na višnju.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za kratkotrajnu simptomatsku terapiju blagog do umerenog bola.
Za kratkotrajnu simptomatsku terapiju groznice.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Kod bolova i groznice: Ukupna dnevna doza leka Ibumax Rp, oralna suspenzija iznosi 20-30 mg/kg telesne mase u više podeljenih pojedinačnih doza.

Ovo se može postići doziranjem navedenim u sledećoj tabeli za doziranje leka:

Telesna masa (uzrast)	Pojedinačna doza	Maksimalna dnevna doza
7 kg – 9 kg (Deca: 6 – 11 meseci)	50 mg ibuprofena (ekvivalentno 1,25 mL)	3 – 4 puta/dan (ekvivalentno 3,75 - 5 mL)
10 kg – 15 kg (Deca: 1 – 3 godine)	100 mg ibuprofena (ekvivalentno 2,5 mL)	3 puta/dan (ekvivalentno 7,5 mL)
16 kg – 19 kg (Deca: 4 – 5 godina)	150 mg ibuprofena (ekvivalentno 3,75 mL)	3 puta/dan (ekvivalentno 11,25 mL)
20 kg – 29 kg	200 mg ibuprofena	3 puta/dan

(Deca: 6 – 9 godina)	(ekvivalentno 5 mL)	(ekvivalentno 15 mL)
30 kg – 40 kg (Deca: 10 – 12 godina)	300 mg ibuprofena (ekvivalentno 7,5 mL)	3 puta/dan (ekvivalentno 22,5 mL)

Pojedinačna doza leka se primenjuje na svakih 6 – 8 sati.

Ne preporučuje se primena kod dece uzrasta mlađeg od 6 meseci i kod dece čija je telesna masa manja od 7 kg.

Lek se primenjuje samo kratkotrajno.

Ukoliko je primena kod dece i adolescenata neophodna u trajanju dužem od 3 dana ili ukoliko se simptomi pogoršaju, treba konsultovati lekara.

Ukoliko je kod odraslih lek neophodan u trajanju dužem od 3 dana u slučaju groznice ili u trajanju dužem od 4 dana u slučaju bola ili ukoliko se simptomi pogoršaju, treba konsultovati lekara.

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum primenom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg vremenskog perioda kako bi se postigla kontrola simptoma (*videti odeljak 4.4*).

Posebne grupe pacijenata

Insuficijencija bubrega (*videti odeljak 5.2*)

Nije potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom bubrega (*Pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega, videti odeljak 4.3*).

Insuficijencija jetre (*videti odeljak 5.2*)

Za pacijente sa blagom do umerenom insuficijencijom funkcije jetre, nije potrebno smanjenje doze (*Pacijenti sa teškom insuficijencijom jetre, videti odeljak 4.3*).

Način primene:

Za oralnu upotrebu i kratkotrajnu primenu.

Pre upotrebe bocu sa oralnom suspenzijom treba dobro promućkati. Za precizno doziranje, u kartonskoj kutiji je pored boce i oralni špric.

Pacijenti sa osetljivim želucem treba da uzimaju lek tokom obroka.

4.3. Kontraindikacije

Lek Ibumax Rp ne treba primenjivati u sledećim stanjima:

- kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu ibuprofen ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- kod pacijenata koji su ranije imali reakcije preosetljivosti (npr. bronhospazam, astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) povezane sa uzimanjem acetilsalicilne kiseline, ibuprofena ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL),
- kod pacijenata sa istorijom gastrointestinalnih krvarenja ili perforacija, prilikom ranije terapije NSAIL,
- kod pacijenata sa aktivnim, ili u istoriji bolesti poznatim rekurentnim peptičkim ulkusom/krvarenjem (dve ili više različitih epizoda potvrđene ulceracije ili krvarenja),
- kod pacijenata sa cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem,
- kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, teškom insuficijencijom bubrega,
- kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca (NYHA klasa IV),
- kod pacijenata sa nerazjašnjenim hematopoetskim poremećajima,
- tokom poslednjeg trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.6*),
- kod pacijenata sa teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pojava neželjenih dejstava se može smanjiti na najmanju moguću meru primenom najmanjih efektivnih doza u što kraćem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (*videti gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta*).

Stariji pacijenti:

Kod starijih pacijenata povećana je učestalost neželjenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalna krvarenja i perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom. Takođe postoji i povećani rizik od posledica neželjenih dejstava.

Potreban je oprez kod pacijenata sa:

- sistemskim eritemskim lupusom (SLE) ili mešovitom bolešću vezivnog tkiva, zbog povećanog rizika od pojave aseptičkog meningitisa (*videti odeljak 4.8*);
- naslednim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- gastrointestinalnim poremećajima i hroničnim zapaljenskim bolestima creva (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) (*videti odeljak 4.8*);
- istorijom hipertenzije i/ili srčane insuficijencije, pošto je zabeleženo zadržavanje tečnosti i pojava edema povezanih sa primenom NSAIL (*videti odeljke 4.3 i 4.8*);
- oštećenom funkcijom bubrega, pošto može doći do daljeg pogoršanja funkcije bubrega (*videti odeljke 4.3 i 4.8*);
- poremećajem funkcije jetre (*videti odeljke 4.3 i 4.8*);
- neposredno nakon većih hirurških intervencija;
- polenskom kijavicom, polipima u nosu ili hroničnom opstruktivnom bolešću pluća, zbog povećanog rizika od pojave alergijskih reakcija. One mogu da se ispolje kao napadi astme (takozvana astma indukovana analgeticima), *Quincke*-ov edem ili urtikarija;
- prethodnim alergijskim reakcijama na druge lekove, pošto kod njih postoji povećani rizik od pojave reakcija preosetljivosti pri primeni ovog leka.

Respiratorna dejstva

Kod pacijenata koji pate ili su patili od bronhijalne astme ili alergije, može doći do bronhospazma.

Maskiranje simptoma postojećih infekcija

Ibuprofen može maskirati simptome infekcije, što može odložiti uvođenje odgovarajuće terapije i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je primećeno kod vanbolničke stečene bakterijske pneumonije i kod bakterijskih komplikacija varičele. Ukoliko se ovaj lek primenjuje u terapiji groznice ili za ublažavanje bola kod infekcije, preporučuje se praćenje infekcije.

U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ukoliko simptomi traju ili se pogoršaju.

Drugi NSAIL

Istovremenu primenu ibuprofena sa drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, treba izbegavati.

Gastrointestinalna podnošljivost

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom, a prijavljene su kod svih NSAIL, mogu se javiti u bilo kom trenutku tokom lečenja, sa ili bez simptoma upozorenja ili prethodne istorije ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa istorijom ulkusne bolesti, posebno sa komplikacijama krvarenja ili perforacijom (*videti odeljak 4.3*) i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti sa najmanjom dostupnom dozom.

Kombinovana terapija sa zaštitnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe), treba da se razmotri kod ovih pacijenata i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova za koje je poznato da povećavaju rizik od gastrointestinalnih komplikacija (*videti u nastavku i odeljak 4.5*).

Pacijenti sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja, naročito u starijoj dobi, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (pre svega gastrointestinalno krvarenje), naročito na početku terapije.

Preporučuje se oprez kod pacijenata kod kojih se primenjuje istovremena terapija lekovima koji mogu povećati rizik od pojave ulceracija ili krvarenja, kao što su kortikosteroidi za oralnu upotrebu, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili antiagregacijski lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (*videti odeljak 4.5*).

Ako se kod pacijenata koji su na terapiji ibuprofenom pojave gastrointestinalna krvarenja ili ulceracije, terapiju treba prekinuti.

Oprez je potreban pri primeni NSAIL kod pacijenata sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja (ulceroznog kolitisa ili Kronove bolesti) jer se ova stanja mogu pogoršati (*videti odeljak 4.8*).

Teške kožne neželjene reakcije (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

Teške kožne neželjene reakcije (SCARs), uključujući ekfolijativni dermatitis, multififormni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili imati smrtni ishod, prijavljene su u vezi s primenom ibuprofena (*videti odeljak 4.8*). Većina tih reakcija pojavila se tokom prvog meseca lečenja. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, primenu ibuprofena treba odmah obustaviti i razmotriti alternativnu terapiju (prema potrebi).

U izuzetnim slučajevima može doći do pojave ozbiljnih infekcija kože i komplikacija vezanih za meka tkiva tokom infekcije varičelom (*videti odeljak 4.8*).

Preporučuje se izbegavanje primene leka Ibumax Rp ako postoji infekcija varičelom.

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Kliničke studije ukazuju na to, da primena ibuprofena, naročito u velikim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od pojave arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). U principu, epidemiološke studije ne ukazuju da je primena manjih doza ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg dnevno) povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), postojećom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom okluzivnom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću ibuprofen treba primenjivati samo nakon pažljive procene, a velike doze (2400 mg/dan) treba izbegavati.

Pre početka dugoročne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), takođe treba obaviti pažljivu procenu, naročito ako su potrebne velike doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Slučajevi *Kounis*-ovog sindroma prijavljeni su kod pacijenata koji su lečeni lekom Ibumax Rp. *Kounis*-ov sindrom definiše se kao skup kardiovaskularnih simptoma nastalih kao posledica alergijske ili reakcije preosetljivosti povezane sa konstrikcijom koronarnih arterija, a potencijalno dovodi do infarkta miokarda.

Ostale napomene:

Veoma retko su uočene teške akutne reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktički šok). Terapija se mora prekinuti kod prvih znakova reakcije preosetljivosti nakon primene leka Ibumax Rp. Stručno osoblje mora da preduzme odgovarajuće medicinske mere u skladu sa simptomima.

Ibuprofen, aktivna supstanca leka Ibumax Rp, može privremeno da inhibira agregaciju trombocita. Usled toga, pacijente sa poremećenom koagulacijom treba pažljivo pratiti.

U slučaju produžene primene leka Ibumax Rp, neophodna je redovna kontrola parametara funkcije jetre, funkcije bubrega, kao i krvne slike.

Pri dugotrajnoj primeni bilo kog leka iz grupe analgetika u terapiji glavobolje, može doći do njenog pogoršanja. Ako je to slučaj, ili postoji pretpostavka, treba potražiti savet lekara i prekinuti terapiju. Može se sumnjati na prisustvo glavobolje uzrokovane prekomernom upotrebom lekova (engl. *Medication Overuse Headache*, MOH) kod pacijenata koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje i pored (ili zbog) redovne upotrebe lekova za glavobolju.

Pri istovremenoj primeni alkohola uz NSAIL, može doći do pojačanja izvesnih neželjenih dejstava u vezi sa aktivnom supstancom, kao što su ona koja utiču na gastrointestinalni trakt i centralni nervni sistem.

NSAIL mogu da maskiraju simptome infekcije i groznice.

Bubrezi

Redovna upotreba lekova protiv bolova, naročito njihovih kombinacija, može dovesti do trajnog oštećenja funkcije bubrega sa rizikom od nastanka insuficijencije bubrega (analgetska nefropatija). Postoji rizik od poremećaja funkcije bubrega kod dehidrirane dece.

Ovaj lek sadrži maltitol, tečni.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži natrijum-metilparahidroksibenzoat i natrijum-propilparahidroksibenzoat, supstance koje mogu izazvati alergijske reakcije, čak i odložene.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena u kombinaciji sa:

Drugim NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2: treba izbegavati istovremenu primenu dva ili više lekova iz grupe NSAIL, zbog povećanog rizika od nastanka neželjenih reakcija (*videti odeljak 4.4*).

Acetilsalicilnom kiselinom:

Istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog povećanja mogućnosti za nastanak neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to, da ibuprofen može kompetitivno da inhibira dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, pri istovremenoj upotrebi. Iako postoje nejasnoće u vezi sa ekstrapolacijom ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivni uticaj malih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nema klinički relevantnog dejstva koje se smatra verovatnim kod povremene primene ibuprofena (*videti odeljak 5.1*).

Ibuprofen (kao i ostali NSAIL) treba da se koriste sa oprezom u kombinaciji sa:

Antihipertenzivima (ACE inhibitori, blokatori beta receptora, antagonisti angiotenzina II) i diureticima:

NSAIL mogu da umanje dejstvo ovih lekova. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega), istovremena primena ACE inhibitora, beta blokatora ili antagonista angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu, može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući i moguću akutnu insuficijenciju bubrega, što je obično reverzibilno. Iz tog razloga treba sa oprezom primenjivati kombinaciju ovih lekova, pre svega kod starijih pacijenata. Pacijente treba savetovati da primenjuju odgovarajući unos tečnosti i treba razmotriti redovnu kontrolu funkcije bubrega nakon započinjanja kombinovane terapije. Diuretici mogu da povećaju rizik od pojave nefrotoksičnosti od NSAIL-a.

Kardiotoničnim glikozidima kao npr. digoksin:

NSAIL mogu da pogoršaju srčanu insuficijenciju, smanje brzinu glomerularne filtracije i povećavaju koncentraciju glikozida u plazmi. Istovremena primena leka Ibuprofen Rp i lekova koji sadrže digoksin može povećati koncentraciju digoksina u serumu. Pri pravilnoj primeni nije potrebno redovno praćenje koncentracije digoksina u serumu (najviše 3 dana).

Litijumom:

Postoje indicije o potencijalnom povećanju koncentracije litijuma u plazmi. Pri pravilnoj primeni nije potrebno redovno praćenje koncentracije litijuma (najviše 3 dana).

Diureticima koji štede kalijum:

Istovremena primena leka Ibuprofen Rp i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se proveru kalijuma u serumu).

Fenitoinom:

Istovremena primena leka Ibuprofen Rp i lekova koji sadrže fenitoin može da poveća koncentracije fenitoina u serumu. Pri pravilnoj primeni nije potrebno redovno praćenje koncentracije fenitoina u serumu (najviše 3 dana).

Metotreksatom:

Postoje indicije o potencijalnom povećanju koncentracije metotreksata u serumu. Primena leka Ibuprofen Rp u toku 24 sata pre ili posle primene metotreksata može dovesti do povećane koncentracije metotreksata i samim tim do povećanja njegovog toksičnog dejstva.

Takrolimusom:

Moguće je povećani rizik od nefrotoksičnosti u slučaju istovremene primene NSAIL i takrolimusa.

Ciklosporinom:

Povećani rizik od nefrotoksičnosti.

Kortikosteroidima:

Povećani rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (*videti odeljak 4.4*).

Antikoagulantima:

NSAIL mogu da pojačaju dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin (*videti odeljak 4.4*).

Antitrombotičnim lekovima i selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):

Povećan rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja (*videti odeljak 4.4*).

Derivatima sulfoniluree:

Klinički podaci su pokazali interakcije između nesteroidnih antiinflamatornih lekova i oralnih antidijabetičnih lekova (derivata sulfoniluree). Iako do sada nisu opisane interakcije ibuprofena i

derivata sulfoniluree, pri istovremenoj primeni se kao mera predostrožnosti savetuje provera koncentracije glukoze u krvi.

Zidovudinom:

Postoje indicije za povećan rizik od nastanka hemartroza i hematoma kod pacijenata sa hemofilijom koji su HIV-pozitivni, koji istovremeno uzimaju zidovudin i ibuprofen.

Probenecidom i sulfinpirazonom:

Lekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon, mogu da odlože eliminaciju ibuprofena.

Baklofenom:

Toksičnost baklofena može se razviti na samom početku primene ibuprofena.

Ritonavirom:

Ritonavir može povećati koncentraciju NSAIL u plazmi.

Aminoglikozidima:

NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.

Hinolonskim antibioticima:

Podaci ispitivanja na životinjama ukazuju da NSAIL mogu dovesti do povećanog rizika od konvulzija povezanih sa upotrebom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju hinolonske antibiotike i NSAIL mogu imati povećan rizik za nastanak konvulzivnih napada.

CYP2C9 inhibitorima:

Istovremena primena ibuprofena i CYP2C9 inhibitora može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazano je povećano izlaganje S(+)-ibuprofenu za približno 80 do 100%. Smanjenje doze ibuprofena treba razmotriti kada se istovremeno primenjuju snažni CYP2C9 inhibitori, naročito kada se primenjuju velike doze ibuprofena zajedno sa vorikonazolom ili flukonazolom.

Kaptoprilom:

Eksperimentalne studije pokazuju da ibuprofen inhibira uticaj kaptoprila na izlučivanje natrijuma.

Holestiraminom:

Istovremena primena ibuprofena i holestiramina može da produži i smanji (za 25%) resorpciju ibuprofena. Iz tog razloga, lekove treba primenjivati u vremenskom intervalu od nekoliko sati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da deluje na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od spontanih pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% na približno 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije.

Kod životinja je zabeleženo da je primena inhibitora sinteze prostaglandina rezultovala povećanim gubitkom ploda pre i posle implantacije i povećanjem embrio/fetalne smrtnosti. Pored toga, učestala pojava raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, uočena je kod životinja kojima je dat inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće i nadalje, upotreba ibuprofena može izazvati oligohidramnion kao rezultat

bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, bilo je izveštaja o konstrikciji *ductus arteriosus*-a nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja.

Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba primenjivati osim ukoliko je to neophodno. Ukoliko se ibuprofen primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, potrebno je primenjivati najmanju moguću dozu u najkraćem mogućem periodu. Prenatalni monitoring oligohidroamniona i konstrikcije *ductus arteriosus*-a treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu tokom nekoliko dana počevši od 20. nedelje gestacije i nadalje. Lečenje ibuprofenom treba obustaviti ako dođe do pojave oligohidroamniona ili konstrikcije *ductus arteriosus*-a.

Za vreme trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećim rizicima:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa prevremenom konstrikcijom/zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaju funkcije bubrega, što može da progredira u insuficijenciju bubrega sa oligohidramnionom (videti gore).

Kod majke i novorođenčeta, na kraju trudnoće može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionom dejstvu koje se može pojaviti i pri veoma niskim dozama;
- inhibicije kontrakcije materice, što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Zbog navedenog, lek Ibumax Rp je kontraindikovao tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Dojenje:

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu da se izluče u majčino mleko u malim količinama. Pošto do danas nisu poznata bilo kakva štetna dejstva na odojčad, obično nije potrebno da se dojenje prekine tokom kratkotrajne primene ibuprofena u preporučenim dozama.

Plodnost:

Postoje određeni dokazi da supstance koje inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu smanjiti plodnost žena dejstvom na ovulaciju. Ovo dejstvo je reverzibilno po prekidu terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pri kratkotrajnoj primeni ovaj lek nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeći spisak neželjenih dejstava obuhvata sva neželjena dejstva koja su prijavljena tokom lečenja ibuprofenom, uključujući i neželjena dejstva koja su prijavljena tokom dugotrajne upotrebe velikih doza kod pacijenata sa reumatskim bolestima. Navedene učestalosti, koje prelaze okvir veoma retkih pojava, odnose se na kratkotrajnu primenu dnevne doze do maksimalnih 1200 mg ibuprofena kod oralne upotrebe i maksimalno 1800 mg za supozitorije.

Kod sledećih neželjenih reakcija na lek mora se uzeti u obzir to, da one uglavnom zavise od doze i da se individualno razlikuju.

Neželjena dejstva tokom primene ibuprofena koja su navedena u nastavku, klasifikovana su prema klasi sistema organa i prema učestalosti. Podaci o učestalosti neželjenih dejstava zasnovani su na sledećim kategorijama:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1.000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su opisana po opadajućoj ozbiljnosti.

Najčešća zabeležena neželjena dejstva leka su gastrointestinalne prirode. Neželjena dejstva su uglavnom dozno zavisna, posebno rizik od pojave krvarenja u gastrointestinalnom traktu, koja zavise od raspona doze i trajanja lečenja. Mogu se javiti peptički ulkusi, perforacije ili krvarenja ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (*videti odeljak 4.4*). Mučnina, povraćanje, dijareja, konstipacija, flatulencija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (*videti odeljak 4.4*) mogu se javiti posle primene ibuprofena. Retko je primećena i pojava gastritisa.

Prijavljeni su edemi, hipertenzija i srčana insuficijencija povezani sa NSAIL terapijom.

Kliničke studije ukazuju na povezanost primene ibuprofena, naročito velikih doza (2400 mg na dan), sa malim povećanjem rizika od nastanka arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (*videti odeljak 4.4*).

Zabeležena je egzacerbacija infekcija povezanih sa inflamacijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koja se poklapala sa primenom NSAIL. Ovo je verovatno povezano sa mehanizmom delovanja nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Ako se za vreme uzimanja ibuprofena jave ili pogoršaju znaci infekcije, pacijentu se preporučuje da odmah potraži savet lekara. Treba proveriti da li postoji indikacija za upotrebu antiinfektivne/antibiotske terapije.

Kod dugotrajne terapije, krvnu sliku treba redovno kontrolisati.

Pacijente treba uputiti, da se u slučaju pojave simptoma reakcije preosetljivosti odmah obrate lekaru i da prekinu sa uzimanjem ibuprofena. Ako se javi jedan od simptoma reakcije preosetljivosti, što se može dogoditi čak i pri prvoj upotrebi, neophodna je hitna lekarska intervencija.

Pacijenta treba uputiti, da u slučaju pojave jačih bolova u gornjem delu abdomena ili pri pojavi melene ili hematemeze prekine sa uzimanjem leka i odmah potraži savet lekara.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Veoma retko	Egzacerbacija infekcija povezanih sa inflamacijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa). U izuzetnim slučajevima, tokom infekcije varičelom mogu se pojaviti teške infekcije kože i komplikacije mekog tkiva.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Poremećaji hematopoeze (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaci su: pireksija, bol u grlu, čirevi na površini usta, simptomi slični gripu, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa i kutano krvarenje i pojava modrica. U ovakvim slučajevima pacijentu treba ukazati na to, da prekine sa uzimanjem leka, da prekine sa uzimanjem analgetika ili antipiretika i zatraži savet lekara.
Poremećaji imunskog sistema		Reakcije preosetljivosti su ¹ :
	Povremeno	Urtikarija i pruritus

	Veoma retko	Teške reakcije preosetljivosti. Mogu se ispoljiti kao edem lica, oticanje jezika, oticanje larinksa, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili ozbiljni šok), pogoršanje astme
	Nepoznato	Reakcije preosetljivosti respiratornog trakta uključujući astmu, bronhospazam ili dispneju
Psijihijatrijski poremećaji	Veoma retko	Psihotične reakcije, depresija
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Poremećaji centralnog nervnog sistema kao što su glavobolja, vrtoglavica, insomnija, uznemirenost, razdražljivost, umor
	Veoma retko	Aseptički meningitis ²
Poremećaji oka	Povremeno	Poremećaj vida
Poremećaji uha i lavirinta	Retko	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Veoma retko	Srčana insuficijencija, palpitacije, edemi, infarkt miokarda
	Nepoznato	Kounis-ov sindrom
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Hipertenzija, vaskulitis
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Gastrointestinalne tegobe kao što su bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, dijareja, flatulencija, konstipacija, gorušica, povraćanje i manje krvarenje u gastrointestinalnom traktu koje u izuzetnim slučajevima može izazvati anemiju.
	Povremeno	Gastrointestinalni ulkusi, perforacije ili gastrointestinalna krvarenja, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti (<i>videti odeljak 4.4</i>), gastritis
	Veoma retko	Ezofagitis, formiranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi, pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Poremećaji funkcije jetre, oštećenje funkcije jetre, naročito kod dugoročne terapije, insuficijencija jetre, akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Različiti kožni osipi
	Veoma retko	Teške kožne neželjene reakcije (SCARs) (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson-ov sindrom</i> i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizovana egzantemska pustuloza (AGEP), reakcije fotosenzitivnosti.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza) i povećana koncentracija uree u krvi, povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi
	Veoma retko	Stvaranje edema, posebno kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis koji može biti udružen sa akutnom insuficijencijom bubrega.
Ispitivanja	Retko	Smanjena koncentracija hemoglobina

Opis odabranih neželjenih dejstava

¹ Prilikom terapije ibuprofenom uočene su reakcije preosetljivosti. One mogu obuhvatati (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksu, (b) uticaj na respiratorni trakt kao što je astma, pogoršanje astme, bronhospazmi, dispneja ili (c) razne reakcije kože, uključujući razne vrste osipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem i ređe eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, *Stevens-Johnson* sindrom i multiformni eritem).

² Patogeni mehanizam aseptičkog meningitisa izazvanog lekovima još uvek nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu koji je povezan sa primenom NSAIL, ukazuju na reakciju preosetljivosti (usled vremenske povezanosti uzimanja leka i simptoma, kao i nestanak simptoma sa prekidom terapije). Povremeno su primećeni simptomi aseptičkog meningitisa (kao ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, pireksija ili dezorijentisanost) u toku terapije ibuprofenom kod pacijenata sa postojećim autoimunim bolestima (kao sistemski eritemski lupus ili mešovita bolest vezivnog tkiva).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Doze ibuprofena veće od 400 mg/kg mogu izazvati pojavu toksičnih simptoma. Rizik od toksičnih efekata ne treba isključiti ni kod doza većih od 100 mg/kg.

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, bol u abdomenu ili ređe dijareju. Takođe su mogući nistagmus, zamućen vid, tinitus, glavobolja i gastrointestinalna krvarenja. Kod ozbiljnije intoksikacije, toksičnost se manifestuje i kroz simptome u centralnom nervnom sistemu. Ona se javlja kao vertigo, osećaj vrtoglavice, nesvestica, povremeno agitacija, dezorijentisanost, gubitak svesti ili koma. Pacijenti ponekad razviju konvulzivne napade. Kod ozbiljne intoksikacije mogu takođe da se jave metabolička acidoza, hipotermija i hiperkalemija; protrombinsko vreme (INR) može biti produženo, verovatno zbog interakcije sa cirkulišućim faktorima koagulacije. Mogu se javiti akutno otkazivanje funkcije bubrega, oštećenje funkcije jetre, hipotenzija, respiratorna depresija i cijanoza. Kod astmatičara je moguće pogoršanje astme.

Produžena primena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje može dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalemije.

Terapijske mere pri predoziranju

Ne postoji specifični antidot.

Sprovedene mere treba da budu simptomatske i suportivne i uključe mere za održavanje prohodnosti disajnih puteva i nadgledanje srčanog rada i vitalnih funkcija dok ne postanu stabilni. U roku od jednog sata nakon uzimanja potencijalno toksične doze treba razmotriti davanje aktivnog uglja oralno ili gastričnu lavažu. Ako se ibuprofen već resorbovao, mogu se dati alkalne supstance radi povećanja izlučivanja ibuprofena u vidu kiseline kroz urin. Česte ili dugotrajne konvulzije treba tretirati intravenskim davanjem diazepama ili lorazepama. U slučaju astmatičnog napada treba primeniti bronhodilatatore. Za medicinski savet, potrebno je kontaktirati najbliži centar za lečenje trovanja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati propionske kiseline

ATC šifra: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) koji je u eksperimentima na životinjama na konvencionalnim modelima inflamacije, pokazao efikasnost putem inhibicije sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje bol, otoke i povišenu telesnu temperaturu nastale usled inflamacije. Pored toga, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička efikasnost ibuprofena je dokazana u simptomatskoj terapiji blagog do umerenog bola poput zubobolje, glavobolje i kod simptomatske terapije povišene telesne temperature.

Analgetska doza za decu je obično 7 do 10 mg/kg telesne mase kao pojedinačna doza, a ukupna dnevna doza maksimalno 30 mg/kg telesne mase/dan. Lek Ibumax Rp sadrži ibuprofen koji je u otvorenoj studiji pokazao da antipiretsko dejstvo počinje u roku od 15 minuta i snižava povišenu telesnu temperaturu kod dece u trajanju do 8 sati.

Eksperimentalni podaci ukazuju da kada se primenjuju istovremeno, ibuprofen može kompetitivno inhibirati dejstvo male doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Neke farmakodinamske studije pokazuju da je nakon primene pojedinačne doze ibuprofena od 400 mg u periodu od 8 sati pre ili 30 minuta posle doze acetilsalicilne kiseline sa trenutnim oslobađanjem (81 mg) došlo do smanjenja dejstva acetilsalicilne kiseline na formiranje tromboksana ili na agregaciju trombocita. Međutim, nepoznanice u vezi sa ekstrapolacijom ovih podataka na kliničku situaciju ukazuju da se ne može doneti bilo kakav čvrst zaključak da redovna dugoročna upotreba ibuprofena može da smanji kardioprotektivno dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline. Povremena upotreba ibuprofena verovatno nema klinički značajno dejstvo (*videti odeljak 4.5*).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nisu urađene posebne farmakokinetičke studije kod dece. Podaci iz literature potvrđuju da se resorpcija, metabolizam i eliminacija ibuprofena kod dece odvijaju na isti način kao i kod odraslih.

Nakon oralne primene ibuprofen se delimično resorbuje u želucu a potom u potpunosti u tankom crevu. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija) farmakološki inaktivni metaboliti se eliminišu u potpunosti, uglavnom preko bubrega (90%), kao i putem žuči. Poluvreme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca kao i kod pacijenata sa bolešću jetre ili bubrega je od 1,8 do 3,5 sati. Vezivanje za proteine plazme je približno 99%.

Insuficijencija bubrega

Pošto se ibuprofen i njegovi metaboliti primarno eliminišu preko bubrega, pacijenti sa različitim stepenima insuficijencije bubrega mogu pokazati promenjenu farmakokinetiku leka u odnosu na ibuprofen. Za pacijente sa insuficijencijom bubrega su prijavljeni smanjeno vezivanje za proteine, povećana koncentracija u plazmi za ibuprofen i nevezani (S)- ibuprofen, povećane vrednosti PIK za (S)- ibuprofen i povećani odnos PIK (S/R) enantiomera u poređenju sa zdravim kontrolnim grupama. U terminalnoj fazi bolesti bubrega kod pacijenata na dijalizi prosečna slobodna frakcija ibuprofena je bila otprilike 3% u poređenju sa otprilike 1% kod zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati akumulacijom metabolita ibuprofena. Značaj ovog dejstva nije poznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (*takođe videti odeljak 4.3*).

Insuficijencija jetre

Bolest jetre uzrokovana alkoholom sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre nije imala za posledicu bitno izmenjene farmakokinetičke parametre. Bolest jetre može promeniti kinetiku dispozicije ibuprofena. Kod pacijenata obolelih od ciroze sa umerenom insuficijencijom jetre (*Child Pugh*-ov rezultat 6-10) uočeno je u proseku dvostruko produženje poluživota. Odnos vrednosti PIK (S/R) enantiomera je bio značajno manji u poređenju sa zdravim kontrolnim grupama, ukazujući na ometanje metaboličke inverzije (R)- ibuprofena u aktivni (S)- enantiomer (*videti takođe odeljak 4.3*).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Subhronična i hronična toksičnost ibuprofena u eksperimentima na životinjama se uglavnom javljala u vidu lezija i ulceracija gastrointestinalnog trakta.

In vitro i *in vivo* studije nisu dale klinički relevantne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. Studije na pacovima i miševima nisu dale dokaze o karcinogenom efektu ibuprofena.

Ibuprofen je inhibirao ovulaciju kod kunića i dovodio je do poremećaja implantacije ploda kod raznih vrsta životinja (kunić, pacov, miš). Eksperimentalne studije na pacovima i kunićima su pokazale da ibuprofen prolazi placentu. Nakon primene doza toksičnih za majku, kod mladunaca pacova se javljala povećana učestalost malformacija (defekti ventrikularnog septuma).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Glicerol;
- Ksantan guma;
- Maltitol, tečni;
- Polisorbat 80;
- Saharin-natrijum;
- Limunska kiselina, monohidrat;
- Natrijum-metilparahidroksibenzoat;
- Natrijum-propilparahidroksibenzoat;
- Aroma višnje *Sunrise*, Mat.No:171366;
- Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja leka: 12 meseci, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilentereftalata (PET) tamne boje, zapremine 100 mL. Zatvarač boce je sigurnosni zatvarač za decu sa navojem koji se sastoji od spoljnog zatvarača od polipropilena, unutrašnjeg zatvarača od polipropilena, prstena od LDPE i omotača (*liner*) od LDPE. Na vratu boce se nalazi adapter (*plug*) od LDPE za oralni špric (sredstvo za doziranje).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jednu bocu, oralni špric (sredstvo za doziranje, koji se sastoji iz dva dela: tela šprica od polipropilena i klipa od HDPE) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02473-21-002

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.12.2016.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.06.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.