

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Ibumax® Direct, 400 mg, oralni prašak

INN: ibuprofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kesica sadrži:

ibuprofena DC 100 400 mg

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna kesica sa oralnim praškom sadrži 1430 mg izomalta 720.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralni prašak.

Beo do skoro beo prašak, bez stranih čestica, sa karakterističnom aromom limuna.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko lečenje:

- Blagih do umerenih bolova
- Povišene telesne temperature

Lek Ibumax Direct je indikovano kod odraslih, adolescenata i dece od 40 kg telesne mase (uzrasta od 12 godina i stariju).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Doziranje se zasniva na podacima u navedenoj tabeli.

Pojedinačni interval doziranja se određuje prema simptomatologiji i ukupnoj dnevnoj dozi. Interval ne sme biti kraći od 6 sati. Maksimalno preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Telesna masa (uzrast)	Pojedinačna doza	Maksimalna dnevna doza
≥ 40 kg (adolescenti od 12 godina starosti i odrasli)	400 mg ibuprofena	1200 mg ibuprofena

Ako je kod dece i adolescenata ovaj lek potrebno primenjivati duže od 3 dana ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konsultovati lekara.

Ako je kod odraslih ovaj lek potrebno primenjivati duže od 3 dana za lečenje povišene telesne temperature ili duže od 4 dana za lečenje bolova ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konsultovati lekara.

Samo za kratkotrajnu primenu.

Ako je kod dece i adolescenata ovaj lek potreban duže od 3 dana ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konsultovati lekara.

Ako je kod odraslih ovaj lek potreban duže od 3 dana za lečenje povišene telesne temperature ili duže od 4 dana za lečenje bolova ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je konsultovati lekara.

Samo za kratkotrajnu primenu.

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum primenom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

### *Posebne populacije*

#### Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze. Zbog mogućeg profila neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4) preporučuje se posebno praćenje starijih osoba.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučajevima blagog do umerenog oštećenja funkcije bubrega (u slučajevima teškog oštećenja funkcije bubrega videti odeljak 4.3).

#### Oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 5.2)

Nije potrebno prilagođavanje doze u slučajevima blagog do umerenog oštećenja funkcije jetre (u slučajevima teškog oštećenja funkcije jetre videti odeljak 4.3).

### *Pedijatrijska populacija*

Lek Ibumax Direct je kontraindikovano kod adolescenata koji imaju manje od 40 kg telesne mase i kod dece mlađe od 12 godina zbog velikog sadržaja aktivne supstance (videti odeljak 4.3).

#### Način primene

Oralna primena.

Oralni prašak nije potrebno uzeti sa tečnošću; prašak treba raspršiti na jezik i progutati sa pljuvačkom. Ovaj lek se može primeniti u slučaju kada tečnost nije dostupna.

Kod osoba sa osetljivim želucem preporučuje se uzimanje leka s hranom.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- Prisustvo reakcija preosetljivosti u anamnezi (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) povezanih sa upotrebom acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL);
- Hematološki poremećaji nepoznatog porekla;
- Aktivni ili u istoriji bolesti poznati rekurentni peptički ulkus ili krvarenje (dve ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja);
- Ranija pojava krvarenja ili perforacije u gastrointestinalnom traktu koje su povezane sa prethodnom primenom NSAIL;
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje;

- Teška insuficijencija jetre ili bubrega;
- Teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV);
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, prolivom ili nedovoljnim unosom tečnosti);
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6);
- Adolescenti koji imaju manje od 40 kg telesne mase i deca mlađa od 12 godina.

#### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjena dejstva se mogu svesti na minimum primenom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (videti u nastavku gastrointestinalna i kardiovaskularna dejstva).

Oprez je potreban kod pacijenata sa određenim stanjima, koja se mogu pogoršati:

- sistemski eritematozni lupus i mešovita bolest vezivnog tkiva – povećan rizik od aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8);
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija);
- gastrointestinalni poremećaji uključujući hroničnu inflamatornu bolest creva (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest) (videti odeljak 4.8);
- hipertenzija i/ili oštećenje funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.8);
- oštećenje funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.8);
- oštećenje funkcije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.8);
- neposredno posle velikog hirurškog zahvata;
- kod pacijenata, koji imaju alergijske reakcije u anamnezi, postoji povećan rizik od pojave reakcija preosetljivosti prilikom primene ibuprofena;
- kod pacijenata koji imaju polensku groznicu, nazalne polipe ili hroničnu opstruktivnu respiratornu bolest postoji povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se manifestovati kao astmatični napadi (tzv. analgetska astma), *Quincke*-ov edem ili urtikarija.

#### *Gastrointestinalno dejstvo*

Treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena sa drugim lekovima iz grupe NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog povećanog rizika od pojave neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

*Starije osobe:* kod starijih osoba postoji veća učestalost neželjenih dejstava kao posledica primene NSAIL, posebno gastrointestinalna krvarenja i perforacije koja mogu imati i fatalni ishod (videti odeljak 4.2).

#### *Gastrointestinalna krvarenja, ulceracije i perforacije:*

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom, su zabeležene za sve NSAIL i mogu se javiti bilo kada tokom njihove primene, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Ukoliko tokom primene ibuprofena dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija, primenu leka treba odmah prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnih krvarenja, ulceracija ili perforacija je povećan s većim dozama NSAIL i kod pacijenata kod kojih postoje anamnestički podaci o ulkusu (posebno s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija, videti odeljak 4.3) i kod starijih osoba. Kod ovih pacijenata terapiju treba početi sa najmanjom mogućom dozom. Kod navedenih pacijenata, kao i kod pacijenata kojima je neophodna terapija acetilsalicilnom kiselinom u maloj dozi ili drugim lekovima koji mogu povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih poremećaja (videti odeljak 4.5), potrebno je razmotriti kombinovanu terapiju sa zaštitnim lekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Pacijente sa gastrointestinalnim oboljenjima u anamnezi, naročito starije pacijente, treba savetovati da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalna krvarenja), posebno u početnim fazama terapije.

Potreban je oprez kod pacijenata kod kojih se istovremeno primenjuju drugi lekovi koji mogu povećati rizik od nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (videti odeljak 4.5).

Oprez je potreban pri primeni NSAIL kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju gastrointestinalna oboljenja (npr. ulcerozni kolitis ili *Crohn*-ova bolest), jer može doći do pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

### ***Dermatološka dejstva***

*Teške kožne neželjene reakcije* (engl: *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Zabeležene su teške kožne neželjene reakcije (SCARs) u vezi sa primenom ibuprofena, uključujući ekfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl: *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS* sindrom) i akutnu generalizovanu egzematoznu pustulozu (engl: *acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP*) što može biti životnougrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva do reakcija je dolazilo u toku prvog meseca terapije.

Ukoliko dođe do pojave bilo kojih znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije, terapiju ibuprofenom treba prekinuti odmah i razmotriti nastavak lečenja alternativnom terapijom.

Izuzetno, ovčije boginje (*varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekih tkiva. Do danas se ne može isključiti uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija, stoga se savetuje izbegavanje primene ibuprofena u slučaju ovčijih boginja.

### ***Kardiovaskularno i cerebrovaskularno dejstvo***

Potreban je oprez (konsultacija sa lekarom ili farmaceutom) pre početka lečenja kod pacijenata sa istorijom hipertenzije i/ili srčanom insuficijencijom, s obzirom na to da je tokom primene NSAIL zabeleženo zadržavanje tečnosti u organizmu, hipertenzija i nastanak edema.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, posebno u većim dozama (2400 mg/dan), može biti povezana sa malim povećanjem rizika za pojavu arterijskih trombotičkih događaja kao što su infarkt miokarda ili moždani udar.

Generalno, epidemiološke studije ne ukazuju da primena ibuprofena u manjim dozama (npr.  $\leq 1200$  mg/dan) povećava rizik za pojavu arterijskih trombotičkih događaja.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA, klasa II-III, engl: *New York Heart Association*), potvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću, i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba lečiti ibuprofenom samo nakon pažljive procene. Treba izbegavati veće doze (2400 mg/dan).

Poseban oprez se preporučuje kod pacijenata pre započinjanja dugotrajne terapije ibuprofenom kod pacijenata sa faktorima rizika za pojavu kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), naročito ako su potrebne veće doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Prijavljeni su slučajevi *Kounis*-ovog sindroma kod pacijenata lečenih ibuprofenom. *Kounis*-ov sindrom je definisan kao skup kardiovaskularnih simptoma koji su posledica alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, koji potencijalno dovode do infarkta miokarda.

### ***Ostale napomene***

Teške akutne reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabeležene su veoma retko. Terapija se mora prekinuti na prvi znak reakcije preosetljivosti posle primene ibuprofena. Stručno medicinsko osoblje mora preduzeti potrebne medicinske mere zavisno od simptoma.

Ibuprofen može privremeno da inhibira funkciju trombocita (agregacija trombocita), pa je potrebno pažljivo praćenje pacijenata s poremećajima funkcije trombocita.

U slučaju dugotrajne primene ibuprofena preporučuje se redovna kontrola parametara jetre i bubrega, kao i krvne slike.

Pri dugotrajnoj primeni analgetika u lečenju glavobolje može doći do pogoršanja. Ako kod pacijenta dođe do te pojave ili se posumnja na nju, potrebno je zatražiti savet lekara i prekinuti s primenom leka. Na dijagnozu glavobolje povezane s preteranom primenom analgetika treba posumnjati ako pacijent ima svakodnevne i učestale glavobolje uprkos primeni (ili usled redovne primene) lekova protiv glavobolje.

Generalno, redovna primena analgetika, posebno kombinacija nekoliko aktivnih supstanci koje imaju analgetsko dejstvo, može dovesti do trajnog oštećenja funkcije bubrega s rizikom od bubrežne insuficijencije (analgetska nefropatija). Rizik može biti povećan usled fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidratacijom, pa ovo treba izbegavati.

Tokom istovremene primene alkohola i NSAIL, može doći do potenciranja neželjenih dejstava povezanih sa aktivnom supstancom, posebno onih na gastrointestinalnom ili centralnom nervnom sistemu.

### ***Maskiranje simptoma postojeće infekcije***

Ibuprofen može maskirati simptome infekcije, što može odložiti uvođenje odgovarajuće terapije i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je primećeno kod vanbolnički stečene bakterijske pneumonije i kod bakterijskih komplikacija varicele. Kada se ibuprofen koristi za snižavanje povišene telesne temperature ili za ublažavanje bola kod infekcije, savetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ukoliko simptomi traju ili se pogoršavaju.

### ***Pedijatrijska populacija***

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

### ***Pomoćne supstance***

Ovaj lek sadrži izomalt 720. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

<b>Istovremena primena ibuprofena sa:</b>	<b>Moguća dejstva:</b>
---	------------------------

Drugi NSAIL, uključujući COX-2 inhibitore i salicilate:	Kao rezultat sinergističkog dejstva, istovremena primena nekoliko NSAIL može povećati rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja . Potrebno je izbegavati istovremenu primenu ibuprofena s drugim NSAIL (videti odeljak 4.4).
Digoksin:	Istovremena primena leka Ibumax Direct s preparatima digoksina može povećati koncentraciju digoksina u serumu. Treba uzeti u obzir proveru serumskih koncentracija digoksina, ako je istovremena primena duža od 3 ili 4 dana.
Kortikosteroidi:	Kortikosteroidi mogu povećati rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.4).
Inhibitori agregacije trombocita:	Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
Acetilsalicilna kiselina:	Istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog veće mogućnosti pojave neželjenih dejstava. Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekat male doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ako se oba leka primenjuju istovremeno. Iako postoje neodređenosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovna, dugotrajna primena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat male doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan efekat nije verovatan (videti odeljak 5.1).
Antikoagulansi:	NSAIL mogu pojačati efekat antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).
Fenitoin:	Istovremena primena leka Ibumax Direct sa lekovima koji sadrže fenitoin može povećati koncentraciju fenitoina u serumu. Treba uzeti u obzir proveru serumskih koncentracija fenitoina, ako je istovremena primena duža od 3 ili 4 dana.
Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):	Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
Litijum:	Istovremena primena leka Ibumax Direct s lekovima koji sadrže litijum može povećati koncentraciju litijuma u serumu. Treba uzeti u obzir proveru serumskih koncentracija litijuma, ako je istovremena primena duža od 3 ili 4 dana.
Probenecid i sulfpirazon:	Lekovi koji sadrže probenecid ili sulfpirazon mogu odložiti izlučivanje ibuprofena.
Diuretici, ACE inhibitori, blokatori beta receptora i antagonisti angiotenzina II:	NSAIL mogu smanjiti efekat diuretika i ostalih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili starije osobe s oštećenom funkcijom bubrega) istovremena primena ACE inhibitora, beta blokatora ili antagonista receptora angiotenzina II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljeg oštećenja funkcije bubrega, uključujući

	<p>moću akutnu insuficijenciju bubrega, koja je obično reverzibilna. Ovu kombinaciju lekova treba primenjivati s oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba uputiti da unose dovoljnu količinu tečnosti i potrebno je razmotriti praćenje laboratorijskih vrednosti koje ukazuju na funkciju bubrega posle početka istovremene terapije i periodično posle toga.</p>
Diuretici koji štede kalijum:	Istovremena primena ibuprofena i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalemije.
Metotreksat:	Primena ibuprofena unutar 24 sata pre ili posle primene metotreksata može dovesti do povećanih koncentracija metotreksata i povećanja njegovog toksičnog efekta.
Ciklosporin:	Rizik od oštećenja bubrega zbog ciklosporina povećava se pri istovremenoj primeni sa određenim NSAIL. Ovaj se efekat ne može isključiti pri istovremenoj primeni ciklosporina i ibuprofena.
Takrolimus:	Rizik od nefrotoksičnosti se povećava ako se oba leka primenjuju istovremeno.
Zidovudin:	Postoji dokaz povećanog rizika od hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih pacijenata sa hemofilijom koji se istovremeno leče zidovudinom i ibuprofenom.
Derivati sulfonilureje:	NSAIL mogu povećati hipoglikemički efekat sulfonilureje. U slučaju istovremene primene ovih lekova, preporučuje se kontrola vrednosti glikemije u krvi.
Hinolonski antibiotici:	Istraživanja na životinjama pokazuju da NSAIL mogu povećati rizik od nastanka konvulzija povezanih s primenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.
Inhibitori CYP2C9:	Istovremena primena ibuprofena s inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat CYP2C9). Tokom ispitivanja s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori CYP2C9) pokazalo se da je izloženost S(+)-ibuprofenu bila povećana 80 – 100%. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istovremeno primenjuju potentni inhibitori CYP2C9, posebno kada se primenjuju veće doze ibuprofena s vorikonazolom ili flukonazolom.
Ginkgo biloba	Upotreba ginkgo bilobe zajedno sa NSAIL može povećati rizik od krvarenja.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno uticati na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastroshize posle primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj fazi trudnoće. Rizik se verovatno povećava s dozom i trajanjem terapije.

Pokazalo se da primena inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja izaziva povećan predimplantacioni i postimplantacioni gubitak i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, kod životinja koje su tokom perioda organogeneze dobijale inhibitor sinteze prostaglandina zabeležena je povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. nedelje trudnoće pa 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 zatvaranju (konstrukciji) *ductus arteriosus* nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba davati osim ako nije neophodno. Ukoliko se ibuprofen primenjuje kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, potrebno je primenjivati najmanju moguću dozu i u najkraćem mogućem periodu. Prenatalni monitoring za oligohidroamnion i konstikciju *ductus arteriosus* treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu nekoliko dana od 20. nedelje gestacije i nadalje. Ibuprofen treba isključiti iz terapije ako dođe do oligohidroamniona ili zatvaranja *ductus arteriosus*.

Tokom trećeg trimestra trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećim rizicima:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa prevremenim zatvaranjem (konstrukcijom) *ductus arteriosus* i plućnom hipertenzijom);
- poremećaju funkcije bubrega (videti u prethodnom tekstu).

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

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacionog dejstva koji se može javiti čak i pri malim dozama;
- inhibicije kontrakcije materice, koja može da izazove odloženi ili produženi porođaj.

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

#### Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti prodiru u majčino mleko samo u malim koncentracijama. S obzirom da do sada nisu poznati štetni efekti na odojče, ibuprofen se može uzimati kratkotrajno u preporučenim dozama, bez prekida dojenja.

#### Plodnost

Postoje dokazi da uzimanje inhibitora ciklooksigenaze/inhibitora sinteze prostaglandina može da dovede do smanjenja plodnosti kod žena usled dejstva na ovulaciju. Taj efekat je reverzibilan i nestaje posle prestanka uzimanja leka.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Ibuprofen zanemarljivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, obzirom na to da se kod primene većih doza leka Ibumax Direct mogu pojaviti neželjena dejstva na centralnom nervnom sistemu poput zamora, poremećaja vida i vrtoglavice, sposobnost reakcije i upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može biti smanjena u izolovanim slučajevima. Ovo važi u većoj meri ako se uz lek istovremeno konzumira alkohol.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Popis sledećih neželjenih dejstava obuhvata sva neželjena dejstva zabeležena tokom primene ibuprofena kao i ona neželjena dejstva koja su se pojavila pri dugotrajnoj primeni većih doza leka kod reumatoloških pacijenata. Navedena učestalost, koja obuhvata i veoma retka neželjena dejstva, odnosi se na kratkotrajnu primenu oralnih oblika ibuprofena u maksimalnoj dnevnoj dozi do 1200 mg ili supozitorija u dozi do 1800 mg.

Kod navedenih neželjenih dejstava mora se uzeti u obzir da one pretežno zavise od doze i karakteristika konkretnog pacijenta.

Najčešće zabeležena neželjena dejstva su gastrointestinalni poremećaji. Mogu se pojaviti: peptički ulkus, perforacije ili gastrointestinalna krvarenja, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Posle primene su zabeleženi i mučnina, povraćanje, proliv, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i *Chron*-ove bolesti (videti odeljak 4.4). Ređe je registrovan gastritis. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja posebno zavisi od doze i vremena trajanja lečenja.

Tokom terapije NSAIL zabeleženi su edem, hipertenzija i insuficijencija srca.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primena ibuprofena, naročito u većoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara)(videti odeljak 4.4).

Neželjena dejstva rangirana prema sistemu organa i učestalosti javljanja mogu biti: veoma česta ( $\geq 1/10$ ), česta ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), povremena ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), retka ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ) i veoma retka ( $< 1/10000$ ); i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>Klasa organskih sistema</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjeno dejstvo</b>
Infekcije i infestacije	Veoma retko	Zabeležena je egzacerbacija infektivnih bolesti (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) tokom primene NSAIL. Moguće je da je ovo neželjeno dejstvo povezano s mehanizmom dejstva NSAIL. Ukoliko se znaci infekcije pojave ili pogoršaju tokom primene ibuprofena, preporučuje se konsultacija sa lekarom bez odlaganja. Preporučuje se procena o potrebi primene antiinfektivne/antibiotske terapije. Tokom primene ibuprofena primećeni su simptomi aseptičnog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišenu telesnu temperaturu ili poremećaj stanja svesti. Za ova neželjena dejstva predisponirani su pacijenti s autoimunim bolestima (sistemski eritemski lupus, mešovita bolest vezivnog tkiva).

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Poremećaji stvaranja krvnih ćelija (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Početni znaci mogu biti povišena telesna temperatura, bol u grlu, površinske rane u ustima, simptomi slični gripu, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa i kože. U takvim slučajevima, pacijente treba savetovati da odmah prekinu sa terapijom, da izbegavaju da koriste analgetike i antipiretike samoinicijativno već da se obrate lekaru. Tokom dugotrajnog lečenja potrebno je redovno kontrolisati krvnu sliku.
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti s osipom i svrabom kože, kao i napadi astme (moguć je i pad krvnog pritiska). U slučaju pojave ovakvih reakcija, pacijent bi trebalo da odmah prekine terapiju ibuprofenom i javi se lekaru.
	Veoma retko	Teške generalizovane reakcije preosetljivosti. Mogu se manifestovati u obliku edema lica, otoka jezika, otoka larinksa sa suženjem disajnih puteva, respiratornog distresa, ubrzanog rada srca, pada krvnog pritiska i po život opasnog šoka. Ako dođe do pojave jednog od ovih simptoma, što se može dogoditi već pri prvoj primeni, potrebno je odmah zatražiti lekarsku pomoć.
Psihijatrijski poremećaji	Veoma retko	Psihotične reakcije, depresija.
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Poremećaji centralnog nervnog sistema kao što su glavobolja, vrtoglavica, nesаницe, agitacije, razdražljivosti ili zamor.
Poremećaji oka	Povremeno	Poremećaji vida. U slučaju pojave ovakvih simptoma, pacijent bi trebalo da se odmah javi lekaru i prekine sa terapijom ibuprofenom.
Poremećaji uha i labirinta	Retko	Tinitus, gubitak sluha.
Kardiološki poremećaji	Veoma retko	Palpitacije, insuficijencija srca, infarkt miokarda.
	Nepoznato	<i>Kounis</i> -ov sindrom
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Arterijska hipertenzija, vaskulitis.

Gastrointestinalni poremećaji	Često	Osećaj paljenja u želucu (gorušica), bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, povraćanje, flatulencija, proliv, konstipacija i okultno krvarenje u gastrointestinalnom sistemu koje može, u retkim slučajevima, uzrokovati anemiju.
	Povremeno	Gastrointestinalne ulceracije uz moguća krvarenja i perforacije. Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i <i>Chron</i> -ove bolesti (videti odeljak 4.4), gastritis.
	Veoma retko	Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje crevnih striktura koje liče na dijafragmu. Pacijenta treba savetovati da prekine terapiju i da se odmah javi lekaru ako se pojavi jak bol u gornjem delu abdomena, melena ili hematemeza.
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Oštećenje funkcije jetre, oštećenje jetre, posebno pri dugotrajnom lečenju, insuficijencija jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Razne vrste osipa po koži.
	Veoma retko	Teške kožne neželjene reakcije (SCARs) (uključujući <i>erythema multiforme</i> , ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu). U izuzetnim slučajevima, teške infekcije kože i mekih tkiva se mogu javiti tokom infekcije varičelom (videti deo "Infekcije i infestacije"). Alopecija
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP). Reakcije fotosenzitivnosti
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza), povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi.
	Veoma retko	Stvaranje edema, naročito kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom, nefrotskim sindromom, intersticijalnim

		nefritisom koji može biti praćen akutnom bubrežnom insuficijencijom. Potrebno je, zbog toga, redovno kontrolisati funkciju bubrega.
--	--	---

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja mogu uključivati mučninu, povraćanje, bol u abdomenu, i ređe, dijareju. Moguća je i pojava tinitusa, glavobolje, vrtoglavice, vertiga i gastrointestinalnog krvarenja. Prilikom ozbiljnog predoziranja, toksičnost se može ispoljiti na centralnom nervnom simptomu kao omamljenost, povremeno sa ekscitacijama, dezorijentacijom ili komom. Povremeno pacijenti razvijaju konvulzije. Kod dece može doći do pojave miokloničnih grčeva. Kod ozbiljnog trovanja može doći do metaboličke acidoze a protrombinsko vreme/INR može biti produženo, verovatno zbog ometanja delovanja cirkulacionih faktora zgrušavanja. Može doći i do akutne insuficijencije bubrega, oštećenja jetre, hipotenzije, respiratorne depresije i cijanoze. Kod pacijenata obolelih od astme moguća je egzacerbacija bolesti.

##### Terapija predoziranja

Ne postoji specifičan antidot.

U toku prvog sata nakon unosa potencijalno toksične količine treba razmotriti primenu aktivnog uglja.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC šifra:** M01AE01

##### Mehanizam delovanja

Ibuprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) dokazane efikasnosti u konvencionalnim ispitivanjima inflamatornih modela kod životinja mehanizmom inhibicije sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje bol, otok i povišenu telesnu temperaturu nastale usled zapaljenja. Takođe, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita uzrokovanu ADP-om i kolagenom.

### Farmakodinamičko dejstvo

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekat male doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ako se oba leka uzimaju istovremeno. Farmakodinamička ispitivanja pokazuju da pri uzimanju jednokratne doze ibuprofena od 400 mg tokom 8 sati pre ili unutar 30 minuta posle primene acetilsalicilne kiseline (81 mg) dolazi do smanjenog efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako postoje nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovna, dugotrajna primena ibuprofena može da smanji kardioprotektivni efekat male doze acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan efekat nije verovatan (videti odeljak 4.5).

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Ibuprofen se posle primene *per os* već delimično resorbuje u želucu a zatim potpuno u tankom crevu. Posle procesa metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija) farmakološki neaktivni metaboliti se izlučuju u potpunosti, uglavnom putem bubrega (90%) ali takođe i putem žuči. Poluvreme eliminacije kod zdravih osoba i onih sa bolestima jetre i bubrega je 1,8 do 3,5 sati sa vezivanjem za proteine plazme od oko 99%. Maksimalne koncentracije u plazmi, posle oralne primene farmaceutskog oblika sa normalnim otpuštanjem postižu, se posle 1 – 2 sata.

U komparativnom ispitivanju bioraspodivnosti u uslovima gladovanja se pokazalo da su brzina i stepen resorpcije bioekvivalentni sa referentnim lekom na tržištu za oba enantiomera ibuprofena, od kojih S (+) enantiomer predstavlja farmakološki aktivnu komponentu u racematu. U postprandijalnim uslovima oralni prašak je imao manju brzinu resorpcije za oba enantiomera ibuprofena u poređenju s referentnim lekom na tržištu. Bioekvivalentnost je dokazana za stepen resorpcije u postprandijalnim uslovima.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Subhronična i hronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama ogledala se pretežno u obliku gastrointestinalnih lezija i ulceracija.

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na pacovima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenom efektu ibuprofena.

Ibuprofen je inhibirao ovulaciju kod kunića i oslabio implantaciju kod raznih životinjskih vrsta (kunić, pacov, miš). Eksperimentalna ispitivanja na pacovima i kunićima pokazuju da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Posle primene doza koje uzrokuju maternalnu toksičnost povećala se incidenca malformacija (ventrikularni septalni defekti) kod mladunčadi pacova.

Aktivna supstanca ibuprofen predstavlja rizik za vodenu sredinu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

- Izomalt 720
- Limunska kiselina
- Acesulfam-kalijum (E-950)
- Gliceroldiestearat (tip I)
- Aroma limuna *Citron lemon aroma 502336 TP0551* (sadrži prirodne aromatične supstance, aromatične supstance identične prirodnim aromama, maltodekstrin, alfa-tokoferol)

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je kesica (PET, aluminijumska folija i PE).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 kesica sa oralnim praškom (12 x 400 mg) 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(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 000461093 2023 59010 007 000 515 020 04 001

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

Datum prve dozvole: 27.02.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2024.