

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Brufen<sup>®</sup>, 200 mg, film tablete

INN: ibuprofen

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

1 film tableta sadrži 200 mg ibuprofena.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat 13,33 mg.  
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tableta.

Bele, duguljaste film tablete.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Brufen je indikovano za odrasle i decu stariju od 12 godina.

Za kratkotrajnu simptomatsku terapiju:

Blagog do umerenog bola kao što su glavobolja, uključujući glavobolju kod migrene, neuralgija, zubobolja, bolove u mišićima i zglobovima, bolove u leđima, menstrualne bolove i bolove povezane sa prehladom.

Za snižavanje povišene telesne temperature kao i za otklanjanje simptoma prehlade i gripa.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primenom najmanje efikasne doze tokom najkraćeg perioda neophodne za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Doza ibuprofena zavisi od starosti i od telesne mase pacijenta.

Maksimalna pojedinačna dnevna doza za odrasle i za adolescente ne treba da pređe 400 mg ibuprofena.

Odrasli pacijenti se moraju obratiti svom lekaru ukoliko se simptomi ne povuku ili se pogoršaju, ili ako je Brufen potrebno primenjivati duže od 3 dana u slučaju povišene telesne temperature ili 5 dana u slučaju bolova.

Ne sme se prekoračiti doza od 1200 mg u periodu od 24 sata.

Minimalni interval između pojedinačnih doza je najmanje 4 sata.

Lek nije namenjen deci mlađoj od 12 godina.

Lek je namenjen za kratkotrajnu primenu.

*Odrasli i deca starija od 12 godina:*

Početa doza iznosi 200-400 mg i ona se po potrebi može ponoviti u dozama od 200-400 mg u intervalima od četiri sata, do maksimalno 1200 mg u toku 24 sata.

*Deca:*

Dnevna doza Brufena je 20 mg/kg telesne mase podeljena u više doza.

Lek nije namenjen deci mlađoj od 12 godina.

Ne sme se prekoračiti doza od 1200 mg u periodu od 24 sata.

Starije osobe i pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i jetre treba da uzimaju najmanju efikasnu dozu.

*Stariji pacijenti:*

Kod starijih pacijenata postoji povećan rizik od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija.

Ukoliko je neophodna primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), potrebno je primeniti najniže efikasne doze tokom što kraćeg vremenskog perioda. Tokom terapije NSAIL kod ovih pacijenata treba pratiti pojavu gastrointestinalnog krvarenja. U slučaju oštećenja funkcije bubrega ili jetre, potrebno je individualno podešavanje doze.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu. Preporuka je da pacijenti sa osetljivim stomakom lek Brufen uzimaju uz obrok. Uzimanje nakon obroka može odložiti početak delovanja leka Brufen.

Lek popiti sa dovoljnom količinom vode uz jelo ili posle jela. Brufen tablete treba progutati cele, bez žvakanja, lomljenja, drobljenja i sisanja kako bi se izbegla iritacija i osećaj neprijatnosti u grlu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Brufen je kontraindikovano kod pacijenata koji su preosetljivi na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Brufen ne treba primenjivati kod pacijenata kod kojih su se nakon primene ibuprofena, acetilsalicilne kiseline ili nekog drugog nesteroidnog antiinflamatornog leka, javile reakcije preosetljivosti (npr. astma, urtikarija, angioedem ili rinitis).

Brufen je, takođe, kontraindikovano kod pacijenata sa gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u istoriji bolesti, koji su povezani sa prethodnom primenom nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Brufen ne treba koristiti kod pacijenata sa aktivnim, ili u istoriji bolesti poznatim rekurentnim peptičkim ulkusom, ili gastrointestinalnim krvarenjem (dve ili više razlučenih epizoda potvrđene ulceracije ili krvarenja).

Brufen se ne sme davati pacijentima sa stanjima koja uključuju povećanu mogućnost krvarenja.

Brufen je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca (NYHA klasa IV), jetre ili bubrega (videti odeljak 4.4).

Brufen je kontraindikovano tokom poslednjeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.6).

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

Pojava neželjenih dejstava može se smanjiti primenom najniže efikasne doze leka tokom što kraćeg vremenskog perioda potrebnog za terapiju simptoma (videti odeljak 4.2 i niže navedene gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike).

Kao i drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, i ibuprofen može maskirati znake infekcije.

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Brufen sa drugim nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog povećanog rizika od ulceracija ili krvarenja (videti odeljak 4.5).

#### *Stariji pacijenti:*

Kod starijih pacijenata se češće javljaju neželjene reakcije na nesteroidne antiinflamatorne lekove, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacije, koji mogu imati smrtnan ishod (videti odeljak 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija:*

Prisutan je rizik od oštećenja renalne funkcije kod dehidrirane dece i adolescenata.

#### *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:*

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koji mogu imati smrtnan ishod, mogu se javiti prilikom primene bilo kog NSAIL u bilo kom trenutku u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih poremećaja u istoriji bolesti.

Rizik od nastanka gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija povećan je kod primene većih doza NSAIL, kod pacijenata sa ulcerom u istoriji bolesti, naročito ukoliko je praćen krvarenjem ili perforacijama (videti odeljak 4.3), i kod starijih pacijenata. Ovi pacijenti trebalo bi da počnu terapiju sa najmanjom mogućom dozom leka. Kod ovih pacijenata treba razmotriti upotrebu kombinovane terapije sa protektivnim preparatima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe). Ovu terapiju treba razmotriti i kod pacijenata kod kojih je neophodna istovremena primena niskih doza acetilsalicilne kiseline, ili drugih lekova koji mogu povećati rizik od nastanka gastrointestinalnih poremećaja (videti dole navedeni tekst i odeljak 4.5).

Pacijenti sa gastrointestinalnim oboljenjem u istoriji bolesti, naročito stariji pacijenti, treba da prijave svaki neuobičajen abdominalni simptom (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnoj fazi terapije. Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od pojave ulceracija ili krvarenja, poput oralno primenjenih kortikosteroida, antikoagulanasa, kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina, ili antiagregacijskih lekova, kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se kod pacijenata koji primaju ibuprofen javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, treba prekinuti terapiju.

NSAIL treba pažljivo primenjivati kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju ulcerozni kolitis ili *Crohn*-ovu bolest, jer može doći do pogoršanja stanja (videti odeljak 4.8).

#### *Respiratorni poremećaji:*

Neophodan je oprez ukoliko se lek Brufen daje pacijentima koji su oboleli od, ili su prethodno u istoriji bolesti imali bronhijalnu astmu, hronični rinitis ili alergijska oboljenja jer je zabeleženo da NSAIL dovode do bronhospazma, urtikarije ili angioedema kod ovih pacijenata.

#### *Alergijske reakcije:*

Ozbiljne reakcije akutne preosetljivosti (na primer anafilaktički šok) su veoma retko primećene. Pri prvim znacima preosetljivosti nakon primene, terapija sa ibuprofenom se mora odmah prekinuti. Medicinske mere koje se primenjuju, u skladu sa simptomima, moraju biti započete od strane stručnog osoblja.

Oprez je potreban kod pacijenata koji su imali reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije prilikom primene drugih supstanci, budući da mogu da imaju povećani rizik od reakcija preosetljivosti tokom primene ibuprofena.

Oprez je potreban kod pacijenata koji pate od polenske groznice, nazalnih polipa ili hroničnih opstruktivnih bolesti pluća budući da postoji povećani rizik od alergijskih reakcija. Može doći do napada astme (takozvana analgezijska astma), *Quincke*-ov edem ili urtikarija.

#### *Oštećenje funkcije kardiovaskularnog sistema, bubrega i jetre:*

Primena NSAIL može dovesti do dozno-zavisnog smanjenja sinteze prostaglandina i posledične insuficijencije bubrega. Pacijenti sa visokim rizikom od nastanka ovih reakcija su pacijenti sa oštećenom funkcijom srca, bubrega i jetre, pacijenti koji uzimaju diuretike, kao i stariji pacijenti. Kod ovih pacijenata treba pratiti renalnu funkciju (videti i odeljak 4.3).

Brufen treba davati sa oprezom pacijentima sa srčanom insuficijencijom ili hipertenzijom u istoriji bolesti, jer je zabeležena pojava edema povezana sa primenom ibuprofena.

*Dejstvo na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem:*

Neophodno je odgovarajuće praćenje i savetovanje (sa lekarom ili farmaceutom) prilikom započinjanja terapije kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, jer je zabeleženo zadržavanje tečnosti i pojava edema u toku terapije NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito visokih doza (2400 mg na dan), može biti povezana sa malim povećanjem rizika od nastanka arterijske tromboze (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Uopšteno epidemiološke studije ne ukazuju da je primena niskih doza ibuprofena (npr.  $\leq 1200$  mg na dan) povezana sa povećanim rizikom od nastanka infarkta miokarda.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), ustanovljenim ishemijskim oboljenjem srca, oboljenjem perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem treba lečiti ibuprofenom tek nakon pažljivog razmatranja i visoke doze ibuprofena (2400 mg na dan) treba izbegavati. Pažljivo razmatranje treba uraditi pre uvođenja dugoročne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes mellitus, pušenje), posebno ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg na dan).

*Renalni efekti:*

Potreban je oprez prilikom započinjanja terapije ibuprofenom kod pacijenata sa značajnom dehidracijom.

Kao i kod ostalih NSAIL, dugoročna primena ibuprofena dovodi do renalne papilarne nekroze i drugih patoloških promena na bubrezima. Renalna toksičnost je uočena i kod pacijenata kod kojih renalni prostaglandini imaju kompenzacionu ulogu u održavanju perfuzije bubrega. Primena NSAIL kod ovih pacijenata može dovesti do dozno-zavisnog smanjenja u stvaranju prostaglandina i, posledično, do smanjenog protoka krvi kroz bubrege, što može izazvati renalnu insuficijenciju. Pacijenti kod kojih je najveći rizik od pojave ovakve reakcije su oni sa oštećenom renalnom funkcijom, srčanom insuficijencijom, oslabljenom funkcijom jetre i oni pacijenti koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore, kao i stariji pacijenti. Prekid terapije NSAIL obično je praćen oporavkom na stanje pre terapije.

*Sistemska eritematozni lupus i mešoviti poremećaji vezivnog tkiva:*

Kod pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom i mešovitim poremećajima vezivnog tkiva može biti povećan rizik od aseptičnog meningitisa (videti dole navedeni tekst i odeljak 4.8).

*Dermatološki efekti:*

Ozbiljne kožne reakcije, neke i fatalne, uključujući eksfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-*ov sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu, veoma retko su zabeležene prilikom upotrebe NSAIL (videti odeljak 4.8). Najveći rizik za pojavu ovih reakcija je kod pacijenata u ranoj fazi terapije, u većini slučajeva do reakcije dolazi u toku prvog meseca terapije. Terapiju lekom Brufen treba prekinuti nakon pojave osipa na koži, mukoznih lezija, ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

*Hematološki efekti:*

Ibuprofen, kao i drugi NSAIL, može da remeti agregaciju trombocita, i dokazano je da produžava vreme krvarenja kod zdravih ispitanika.

*Aseptični meningitis:*

U retkim slučajevima kod pacijenata koji su bili na terapiji ibuprofenom zabeležen je aseptični meningitis. Iako je veća verovatnoća da se javi kod pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom i pratećim poremećajima vezivnog tkiva, aseptični meningitis je zabeležen kod pacijenata koji nemaju hronično oboljenje.

#### *Smanjenje plodnosti kod žena:*

Primena leka Brufen može smanjiti plodnost kod žena i ne preporučuje se njegova primena kod žena koje žele da zatrudne. Kod žena koje ne mogu da zatrudne ili kod kojih se ispituje uzrok neplodnosti, treba razmotriti prekid primene leka Brufen.

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ova j lek.

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

Treba obratiti pažnju kod pacijenata koji su lečeni nekim od navedenih lekova, jer su kod nekih pacijenata zabeležene interakcije.

Antihipertenzivi, beta-blokatori i diuretici: NSAIL mogu umanjiti efekat ovih lekova. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL. Kod nekih pacijenata sa kompromitujućom renalnom funkcijom (na primer dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa kompromitujućom renalnom funkcijom) paralelna upotreba ACE inhibitora, beta blokatora ili blokatora angiotensina tipa II i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može da rezultuje u daljem pogoršanju renalne funkcije, uključujući moguću akutnu renalnu insuficijenciju, koja je uglavnom reverzibilna. Zato, ove kombinacije treba primenjivati sa oprezom pogotovo kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i treba obratiti pažnju na renalnu funkciju nakon započinjanja paralelne terapije, i periodično nakon toga.

Kardiotonični glikozidi: NSAIL mogu da pogoršaju srčanu insuficijenciju, smanje brzinu glomerularne filtracije i povećaju koncentracije kardiotoničnih glikozida u plazmi.

Holestiramin: Uporedna primena ibuprofena i holestiramina može smanjiti resorpciju ibuprofena u gastrointestinalnom traktu. Međutim, klinički značaj je nepoznat.

Litijum: Smanjena eliminacija litijuma.

Metotreksat: NSAIL mogu da smanje tubularnu sekreciju metotreksata i da smanje eliminaciju metotreksata.

Ciklosporin: Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Mifepriston: NSAIL svojim antiprostaglandinskim dejstvom mogu da smanje dejstvo mifepristona. Ograničeni podaci upućuju na to da uporedna primena NSAIL istog dana kada se primenjuje i prostaglandin ne utiče nepovoljno na efekte mifepristona ili prostaglandina na sazrevanje grlića materice ili kontraktilnost uterusa i ne umanjuje klinički značaj medicinskog prekida trudnoće.

Drugi analgetici i selektivni inhibitori ciklooksigenaze-2: Izbegavati istovremenu upotrebu dva ili više NSAIL, uključujući inhibitore COX-2, jer ovo može povećati rizik od pojave neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4).

Acetilsalicilna kiselina: Generalno kao i kod drugih lekova koji sadrže NSAIL, istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanja rizika od neželjenih događaja.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da pri istovremenoj upotrebi ibuprofen može kompetitivno inhibirati efekat primene niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Iako postoje nejasnoće u vezi ekstrapolacije ovih podataka u kliničku praksu, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivni efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nijedan klinički relevantni efekat nije verovatan za povremenu primenu ibuprofena (videti odeljak 5.1 Farmakodinamski podaci).

Kortikosteroidi: Povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja sa NSAIL (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, poput varfarina (videti odeljak 4.4).

Hinolonski antibiotici: Podaci dobijeni na životinjama ukazuju da NSAIL mogu da povećaju rizik od pojave konvulzija pri primeni hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu da imaju povećan rizik od nastanka konvulzija.

Sulfonilurea: NSAIL mogu potencirati efekte lekova na bazi sulfoniluree. Retke su prijave hipoglikemije kod pacijenata na derivatima sulfoniluree koji su uzimali ibuprofen.

Antiagregacijski lekovi i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina: Povećan rizik od gastrointestinalnih krvarenja sa NSAIL (videti odeljak 4.4).

Takrolimus: Moguć povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL daju zajedno sa takrolimusom.

Zidovudin: Povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL daju sa zidovudinom. Postoje dokazi o povećanom riziku od nastanka hemartroza i hematoma kod HIV-pozitivnih pacijenata sa hemofilijom koji istovremeno primaju terapiju zidovudinom i ibuprofenom.

Aminoglikozidi: NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

Biljni ekstrakti: Ginko biloba može povećati rizik od krvarenja pri istovremenoj primeni sa NSAIL.

CYP2C9 inhibitori: Uporedna primena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može smanjiti izlaganje ibuprofena (CYP2C9 substrat). U studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) uočeno je povećanje izdvaganja S(+)-ibuprofena za oko 80-100%. Kod uporedne primene treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena, naročito ako se primenjuju visoke doze ibuprofena bilo sa vorikonazolom ili flukonazolom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### **Trudnoća**

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno da utiče na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Epidemiološke studije ukazuju na povećani rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastrošiza kod primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Rizik se povećava sa povećanjem doze i dužine trajanja terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja pre- i post-implantacionog gubitka ploda i embrio/fetalne smrti. Takođe, kod životinja koje su dobijale inhibitore sinteze prostaglandina u periodu organogeneze povećana je incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

U toku prvog i drugog trimestra trudnoće ne treba davati ibuprofen ukoliko nije stvarno neophodno. Ukoliko se ibuprofen koristi kod žena koje pokušavaju da zatrudne, ili u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primeniti što nižu neophodnu dozu u što kraćem periodu.

U toku trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus:

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prevremenom zatvaranju *ductus arteriosus*-a i plućnoj hipertenziji)
- renalnoj disfunkciji, koja može uznapredovati do renalne insuficijencije i oligohidramniona.

Pri kraju trudnoće, inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i neonatus:

- mogućem produženom krvarenju
- inhibiciji kontraktilnosti uterusa, što može dovesti do odlaganja ili uporavanja toka porođaja.

Ibuprofen je kontraindikovano u trećem trimestru trudnoće.

##### **Dojenje**

Prema do sada dostupnim studijama, NSAIL se u veoma niskim koncentracijama mogu javiti u mleku dojilja. Ukoliko je to moguće, NSAIL treba izbegavati tokom dojenja.

## Plodnost

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju enzim ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu da utiču na plodnost dejstvom na ovulaciju. Dejstvo je reverzibilno pri prekidu terapije.

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

Nakon uzimanja NSAIL mogu se javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice, pospanosti, zamora i vizuelnih poremećaja. Ukoliko se ova neželjena dejstva jave, pacijenti ne smeju voziti niti rukovati mašinama.

### 4.8. Neželjena dejstva

Gastrointestinalni poremećaji: Najčešći su gastrointestinalni neželjeni događaji. Može doći do peptičkog ulkusa, perforacija ili gastrointestinalnog krvarenja, ponekad fatalnog, posebno kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Nakon primene ibuprofena zabeleženi su: mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4). Gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca i gastrointestinalne perforacije su manje česte.

Poremećaji imunskog sistema: Nakon terapije NSAIL zabeležene su reakcije preosetljivosti. Mogu biti: a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksa, b) reaktivnost respiratornog trakta, uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam, ili dispneju, ili c) razni kožni poremećaji, uključujući različite tipove osipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem, i ređe ekfoliativne i bulozne dermatoze (uključujući i *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu i multiformni eritem).

Kardiološki poremećaji i vaskularni poremećaji: Zabeleženi su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija povezani sa primenom NSAIL. Kliničke studije pokazuju da upotreba ibuprofena u velikim dozama (2400mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika za arterijske trombotske događaje (npr. infarkt miokarda ili šlog) (videti odeljak 4.4).

Infekcije i infestacije: Rinitis i aseptički meningitis (naročito kod pacijenata sa autoimunim poremećajima kao što su sistemski lupus eritematosus i mešovita oboljenja vezivnog tkiva) sa simptomima ukočenosti vrata, glavoboljom, mučninom, povraćanjem, groznicom ili dezorijentacijom (videti odeljak 4.4). Prijavljena su pogoršanja inflamacija uzrokovanih infekcijama koja se poklapaju sa primenom NSAIL. Ukoliko se pojave znaci infekcije ili dođe do pogoršanja tokom primene ibuprofena neophodno je da se pacijent odmah obrati svom lekaru.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U izuzetnim slučajevima, teške infekcije kože i mekog tkiva mogu da se jave tokom infekcije varicelom (videti takođe „Infekcije i infestacije“).

Sledeće neželjene reakcije mogu biti povezane sa ibuprofenom i prikazane su prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: Veoma često ( $\geq 1/10$ ), Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), Povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), Retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), Veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Povremeno	rinitis
	Retko	aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija. Prvi znaci su: povišena telesna temperatura, bol u grlu,

		površinske ulceracije usta, simptomi slični gripu, ozbiljna malaksalost, neobjašnjeno krvarenje i pojava modrica
Poremećaji imunskog sistema	Retko	anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	nesanica, anksioznost
	Retko	depresija, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Često	glavobolja, vrtoglavica
	Povremeno	parestezija, pospanost
	Retko	optički neuritis
Poremećaji oka	Povremeno	oštećenje vida
	Retko	toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	oštećenje sluha, tinitus, vertigo
Respiratorini, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	astma, bronhospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Često	dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, gastrointestinalno krvarenje
	Povremeno	gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca, ulceracije u ustima, gastrointestinalne perforacije
	Veoma retko	pankreatitis
	Nepoznato	pogoršanje kolitisa i <i>Crohn</i> -ove bolesti
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	hepatitis, žutica, abnormalna funkcija jetre
	Veoma retko	insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip
	Povremeno	urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, reakcije fotosenzitivnosti
	Veoma retko	teški oblici reakcija na koži (eritema multiforme, bulozne reakcije, uključujući <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	različiti oblici nefrotoksičnosti kao što su tubulointersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i insuficijencija bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	umor
	Retko	edem
Kardiološki poremećaji	Veoma retko	srčana insuficijencija, infarkt miokarda (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	hipertenzija



## 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**

#### Toksičnost

Znaci i simptomi toksičnosti kod dece i odraslih nisu uočeni pri dozama ispod 100 mg/kg telesne mase. Međutim, dodatne mere mogu biti neophodne u pojedinim slučajevima. Kod dece se znaci i simptomi toksičnosti javljaju pri dozi od 400 mg/kg telesne mase ili većoj.

#### Simptomi

Kod većine pacijenata koji su uneli značajne količine ibuprofena simptomi se ispoljavaju u roku od 4-6 sati. Najčešće prijavljeni simptomi predoziranja uključuju mučninu, povraćanje, abdominalni bol, letargiju i pospanost. Efekti centralnog nervnog sistema (CNS) uključuju glavobolju, tinitus, vrtoglavicu, konvulzije, gubitak svesti. Retko su prijavljeni nistagmus, metabolička acidoza, hipotermija, renalni efekti, gastrointestinalno krvarenje, dijareja, apneja, depresija centralnog nervnog sistema i respiratornog sistema, koma. Prijavljene su i slučajevi dezorjentisanosti, ekscitacije, nesvestice i kardiovaskularne toksičnosti, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. U slučaju ozbiljnog trovanja može doći do akutne renalne insuficijencije i oštećenja jetre. Visoke doze se uglavnom dobro podnose u slučajevima kada se ne uzimaju drugi lekovi.

#### Terapijske mere

Pacijente je neophodno lečiti simptomatski. U toku jednog sata od unošenja potencijalno toksične količine leka preporučuje se primena aktivnog uglja. Alternativno, kod odraslih pacijenata, preporučuje se gastrična lavaža u toku jednog sata od unošenja potencijalno po život opasne prekomerne doze leka.

Treba obezbediti dobro izlučivanje urina.

Treba pažljivo pratiti funkcije bubrega i jetre.

Pacijente treba pažljivo pratiti najmanje četiri sata nakon unošenja potencijalno toksičnih količina leka. Česte ili produžene konvulzije treba tretirati intravenski datim diazepamom. Ostale mere može da diktira klinička slika pacijenta.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, derivati propionske kiseline

**ATC šifra:** M01AE01

Ibuprofen je derivat propionske kiseline sa analgetskim, antiinflamatornim i antipiretičkim dejstvom. Smatra se da je terapijsko dejstvo leka kao NSAID rezultat inhibitornog efekta na enzim ciklooksigenazu, što rezultira značajnom redukcijom sinteze prostaglandina.

Eksperimentalni podaci ukazuju da, kada se daje istovremeno, ibuprofen može da inhibira uticaj niskih doza aspirina na agregaciju trombocita. Neke farmakodinamske studije pokazale su da nakon primene pojedinačne doze od 400 mg ibuprofena u periodu od 8 časova pre ili 30 minuta nakon primene aspirina (81 mg), u obliku sa trenutnim oslobađanjem, dolazi do smanjenja uticaja aspirina na formiranje tromboksana ili na agregaciju trombocita. Ipak, zbog ograničenosti ovih podataka i nemogućnosti ekstrapolacije ex-vivo podataka na kliničke situacije, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivni efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nema klinički značajnih efekata za povremenu upotrebu ibuprofena (videte odeljak 4.5).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Ibuprofen se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, a maksimalna koncentracija u serumu se dostiže 1-2 sata nakon primene. Poluvreme eliminacije je približno 2 sata.

Ibuprofen se metaboliše u jetri do dva neaktivna metabolita koji se, zajedno sa nepromenjenim ibuprofenom, izlučuju putem bubrega ili u nepromenjenom obliku ili u obliku konjugata. Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno.

Ibuprofen se u visokom stepenu vezuje za proteine plazme.

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

Nije primenljivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;  
kroskarameloza-natrijum;  
laktoza, monohidrat;  
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
natrijum-laurilsulfat;  
magnezijum-stearat.

Omotač filma:

hipromeloza 6 mPa.s;  
hipromeloza 5 mPa.s;  
talk;  
titan-dioksid.

Film omotač se može dobiti primenom Dry Color Dispersion, White 06A28611 ili kombinacijom Opaspray White M-1-7111B, hipromeloze 6 mPa.s i talka.

Opaspray White M-1-7111B se sastoji iz:

industrijskog metilovanog alkohola;  
vode, prečišćene;  
hipromeloze 5 mPa.s;  
titan-dioksida.

Dry Color Dispersion, White 06A28611 se sastoji iz:

hipromeloze 6 mPa.s,  
titan-dioksida,  
talka,  
hipromeloze 5 mPa.s.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

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

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

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

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 PVC/Al blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) 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**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD – NOVI BEOGRAD,  
Bulevar Mihaila Pupina 115d, sprat VI, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01560-17-001

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

Datum prve dozvole: 25.09.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 31.01.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2018.