

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brufen[®], 200 mg/5 mL, oralna suspenzija

INN: ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL oralne suspenzije sadrži 40 mg ibuprofena.

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

1 mL oralne suspenzije sadrži 0,5 mg manitola, tečnog.

1 mL oralne suspenzije sadrži 5,32 mg natrijuma.

Za listu pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Viskozna suspenzija, bele do skoro bele boje, mirisa na jagodu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Brufen je zbog svojih analgetskih i antiinflamatornih efekata indikovano za terapiju reumatoidnog artritisa (uključujući juvenilni reumatoidni artritis ili *Still*-ovu bolest), ankilozirajućeg spondilitisa, osteoartritisa i ostalih nereumatoidnih (seronegativnih) artropatija i akutnog giht artritisa.

U terapiji vanzglobnih reumatskih stanja, lek Brufen je indikovano za periartikularna stanja kao što su kapsulitis („smrznuto rame”), burzitis, tendinitis, tenosinovitis i bol u donjem delu leđa. Lek Brufen se može koristiti i kod povreda mekog tkiva kao što su istegnuća i uganuća.

Lek Brufen je zbog svojih analgetskih dejstava još indikovano i za otklanjanje blagih do umerenih bolova kao što su dismenoreja, stomataloški i postoperativni bolovi, kao i za simptomatsko ublažavanje glavobolje, uključujući migrenu.

Dodatno, ibuprofen je indikovano za terapiju povišene telesne temperature.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primenom najniže efektivne doze u najkraćem periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (≥40 kg)

Preporučena doza leka Brufen je 1200-1800 mg na dan u podeljenim dozama. Doza održavanja kod nekih pacijenata može da bude 600-1200 mg na dan. U teškim ili akutnim stanjima, može da bude korisno povećavati dozu dok akutna bol ne bude pod kontrolom, pri čemu ukupna dnevna doza ne sme da pređe 2400 mg primenjena u podeljenim dozama. Mada, ukupna dnevna doza može biti povećana do 3200 mg, ako je potrebno, ali je tada potrebno pažljivo pratiti pacijenta.

Deca

Dnevna doza leka Brufen je 20 – 30 mg/kg telesne mase podeljeno u više doza.

U terapiji juvenilnog reumatoidnog artritisa može se primeniti do 40 mg/kg telesne mase na dan u podeljenim dozama.

To se može postići koristeći suspenziju kao što je navedeno u tabeli ispod:

Telesna masa (uzrast)	Pojedinačna doza	Učestalost	Ukupna dnevna doza
10 kg – 15 kg (deca uzrasta od 1 do 3 godine)	2,5 mL (100 mg ibuprofena)	3 puta dnevno	300 mg ibuprofena
16 kg – 19 kg (deca uzrasta od 4 do 5 godina)	3,75 mL (150 mg ibuprofena)	3 puta dnevno	450 mg ibuprofena
20 kg – 29 kg (deca uzrasta od 6 do 9 godina)	5 mL (200 mg ibuprofena)	3 puta dnevno	600 mg ibuprofena
30 kg – 39 kg (deca uzrasta od 10 do 11 godina)	5 mL (200 mg ibuprofena)	3 do 4 puta dnevno	800 mg ibuprofena
≥ 40 kg (Adolescenti stariji od 12 godina i odrasli)	5 mL do 10 mL (200 – 400 mg ibuprofena)	3 do 4 puta dnevno	1200 mg ibuprofena

Nije pogodan za primenu kod dece mlađe od 1 godine ili kod dece sa telesnom masom manjom od 10 kg.

Stariji pacijenti

Posebno podešavanje doze nije neophodno osim ako postoji poremećaj funkcije bubrega ili jetre. Tada treba pažljivo prilagoditi doziranje u ovoj grupi.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno smanjenje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (pacijenti sa teškom disfunkcijom jetre, videti odeljak 4.3).

Način primene

Da bi se postiglo brže dejstvo leka, lek se može uzeti na prazan želudac. Preporuka je da pacijenti sa osetljivim želucom uzimaju lek sa hranom.

Dobro promućkajte bočicu pre upotrebe. Moguća je pojava prolaznog osećaja pečenja u ustima ili grlu.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- ako ste ranije imali reakcije bronhospazma, astme, rinitisa, angioedema ili urtikarije povezane sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL)
- poremećaji formiranja krvi nepozatog uzroka
- aktivni ili u istoriji bolesti prisutan rekurentni peptički ulkus/hemoragija (2 ili više različitih epizoda potvrđenih ulceracija ili krvarenja)
- istorija gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije povezanih sa prethodnom primenom NSAIL
- cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje
- teška hepatična insuficijencija, teška bubrežna insuficijencija ili teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV)
- teška dehidracija (izazvana povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti)
- treći trimestar trudnoće

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjena dejstva se mogu smanjiti korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem mogućem periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku).

Gastrointestinalna bezbednost

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Brufen sa drugim NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Stariji pacijenti

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

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije, koji mogu imati smrtni ishod, prijavljene su kod svih NSAIL, mogu se javiti u bilo kom trenutku za vreme terapije, sa ili bez simptoma upozorenja ili ranije istorije ozbiljnih gastrointestinalnih stanja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija 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 početi sa najmanjom mogućom dozom.

Kombinovana terapija sa zaštitinim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe), treba da se razmotri kod ovih pacijenata i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju rizik za gastrointestinalne komplikacije (videti u nastavku i odeljak 4.5).

Pacijenti sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja, naročito stariji pacijenti, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalna krvarenja), posebno u početnim fazama terapije. Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili inhibitori agregacije trombocita kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se kod pacijenata na terapiji lekom Brufen pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, terapiju treba obustaviti.

Potreban je oprez prilikom primene NSAIL kod pacijenata sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest) jer može doći do pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva

Potreban je oprez (savet lekara ili farmaceuta) pre započinjanja terapije kod pacijenata sa istorijom hipertenzije i/ili srčane insuficijencije, jer je u toku primene NSAIL prijavljeno zadržavanje tečnosti, hipertenzija i nastanak edema.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito u velikim dozama (2400 mg na dan), može biti povezana sa malim povećanjem rizika od nastanka arterijskih trombotskih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Generalno, epidemiološke studije ne ukazuju da je primena malih doza ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan) povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja.

Kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), ustanovljenim ishemijskim oboljenjem srca, oboljenjem perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem, ibuprofen treba primenjivati samo nakon pažljivog razmatranja i primenu velikih doza (2400 mg na dan) treba izbegavati.

Pažljivo razmatranje treba uraditi i pre uvođenja dugotrajne primene leka kod pacijenata sa faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), posebno ako su potrebne velike doze ibuprofena (2400 mg na dan).

Kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksična epidermalna nekroliza veoma retko su prijavljene u vezi sa primenom NSAIL (videti odeljak 4.8). Najveći rizik od nastanka ovih reakcija je u ranoj fazi terapije, u većini slučajeva do reakcija dolazi u toku prvog meseca terapije. Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) prilikom primene lekova koji sadrže ibuprofen. Terapiju ibuprofenom treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili drugih znakova preosetljivosti.

U izuzetnim slučajevima, varičela može biti uzrok ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekih tkiva. Uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija se ne može isključiti. Zbog toga se savetuje izbegavanje primene leka Brufen tokom infekcije varičelom.

Ostale informacije

Lek Brufen treba primeniti nakon pažljive procene koristi-rizika kod:

- kongenitalnih poremećaja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- sistemskog eritematoznog lupusa (SLE) i mešovite bolesti vezivnog tkiva – povećan je rizik od aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8)

Posebno pažljiv medicinski nadzor je potreban u sledećim situacijama:

- kod oštećene funkcije bubrega (akutno pogoršanje funkcije bubrega kod pacijenata sa postojećim oboljenjima bubrega)
- kod dehidracije
- kod poremećaja funkcije jetre
- neposredno nakon većeg hirurškog zahvata
- kod pacijenata sa polenskom kijavicom, nazalnim polipima, hroničnim otokom nazalne mukoze ili hroničnom opstruktivnom bolesti pluća, pošto je kod njih povećan rizik od pojave alergijskih reakcija reakcijama koje se manifestuju kao napadi astme (takozvana astma indukovana analgeticima), *Quincke-ov* edem ili urtikarija
- kod pacijenata koji reaguju alergijski na druge supstance, jer su isto tako u povećanom riziku od razvoja reakcija hipersenzitivnosti pri primeni leka Brufen

Veoma retko se javljaju teške reakcije akutne hipersenzitivnosti (npr. anafilaktički šok). Terapiju treba odmah obustaviti pri pojavi prvih simptoma reakcija hipersenzitivnosti nakon primene leka Brufen.

Stručno osoblje je dužno da pokrene medicinski propisane mere u skladu sa simptomima.

Ibuprofen, aktivna supstanca leka Brufen, može privremeno da inhibira funkciju krvnih pločica (agregaciju trombocita). Iz tog razloga se preporučuje strogo praćenje stanja pacijenata sa poremećajima koagulacije.

Tokom dugotrajne primene leka Brufen potrebno je redovno pratiti vrednosti enzime jetre, funkciju bubrega i krvnu sliku.

Potreban je oprez kod pacijenata koji već uzimaju druge lekove protiv bolova ili za sniženje povišene temperature ili antibiotike. Dugotrajna primena bilo kog leka protiv bolova, u terapiji glavobolje, može je pogoršati. Ukoliko se dogodi ovakva situacija ili se sumnja na nju, treba potražiti medicinski savet i prekinuti terapiju. Na glavobolju izazvanu prekomernom upotrebom lekova (engl. *medication overuse headache*, MOH) treba posumnjati kod pacijenata kod kojih se glavobolja javlja često ili svakodnevno uprkos (ili zbog) redovne upotrebe lekova za glavobolju.

Redovna upotreba lekova protiv bolova naročito njihovih kombinacija može dovesti do trajnog oštećenja bubrega sa rizikom od bubrežne insuficijencije (analgetska nefropatija).

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

NSAIL mogu maskirati znake infekcije i povišene telesne temperature.

Pedijatrijska populacija

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

Informacije vezane za pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži maltitol tečni. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži do 1,74 mmol (ili 39,90 mg) natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potreban je oprez prilikom istovremene primene ibuprofena (kao i drugih NSAIL) i bilo kog od navedenih lekova:

Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) i acetilsalicilna kiselina

Istovremena primena dva ili više NSAIL, usled sinergističkog dejstva može dovesti do povećanog rizika od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja. Zbog toga treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena i drugih NSAIL (videti odeljak 4.4).

Acetilsalicilna kiselina

Istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog potencijalnog povećanja rizika od ispoljavanja neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može kompetitivno da inhibira dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primenjuju istovremeno. Iako postoje nesigurnosti u vezi sa ekstrapolacijom ovih podataka na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni uticaj malih doza acetilsalicilne kiseline. Nema klinički relevantnog dejstva koji se smatra verovatan kod povremene primenu ibuprofena (videti odeljak 5.1).

Digoksin, fenitoin, litijum

Istovremena primena leka Brufen sa digoksinom, fenitoinom ili litijumom može povećati koncentracije ovih lekova u serumu. Pri pravilnoj primeni nije potrebno redovno praćenje koncentracije litijuma, digoksina i fenitoin u serumu (maksimalno na 4 dana).

Diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i antagonisti receptora angiotenzina II

NSAIL mogu umanjiti dejstvo diuretika i ostalih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega) istovremena primena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista receptora angiotenzina II i lekova koji inhibiraju aktivnost ciklooksigenaze može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju, koja je obično reverzibilna. Zbog toga se kombinacije ovih lekova trebaju primenjivati sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da budu odgovarajuće hidrirani, a potrebno je razmotriti redovno praćenje funkcije bubrega pri započinjanju kombinovane terapije. Diuretici mogu da povećaju rizik od nefrotoksičnosti NSAIL.

Istovremena primena leka Brufen sa diureticima koji štete kalijum može dovesti do hiperkalemije.

Kortikosteroidi

Povećan je rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (videti odeljak 4.4).

Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).

Antikoagulansi

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

Metotreksat

Primena leka Brufen unutar 24 sata pre ili nakon primene metotreksata može dovesti do povećanja koncentracije metotreksata i povećane toksičnosti.

Derivati sulfoniluree

Klinički podaci su pokazali interakciju NSAIL i 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.

Zidovudin

Istovremena primena zidovudin i ibuprofen može povećati rizik od hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih pacijenata sa hemofilijom.

Ciklosporin

Povećan je rizik od nefrotoksičnosti ciklosporina pri istovremenoj primeni sa pojedinim NSAIL. Ovaj uticaj se ne može isključiti ni pri istovremenoj primeni ciklosporina i ibuprofena.

Takrolimus

Povećan je rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL primenjuju istovremeno sa takrolimusom.

Probenecid i sulfinpirazon

Lekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu da odlože ekskreciju ibuprofena.

Hinolonski antibiotici

Istraživanja na životinjama pokazuju da NSAIL mogu povećati rizik od konvulzivnih napada povezanih sa primenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji istovremeno koriste ove lekove imaju veći rizik od pojave konvulzija.

CYP2C9 inhibitori

Istovremena primena ibuprofena i CYP2C9 inhibitora može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori), povećana je izloženost S(+)-ibuprofena 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.

Aminoglikozidi

NSAIL mogu da smanje eliminaciju aminoglikozida.

Holestiramin

Istovremena primena ibuprofena i holestiramina može da produži i smanji (25%) resorpciju ibuprofena. Lekovi treba da se primenjuju u razmaku od najmanje 2 sata.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može neželjeno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je bio povećan sa 1% do približno 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava sa povećanjem doze i trajanjem terapije.

Kod životinja se pokazalo da davanje inhibitora sinteze prostaglandina rezultuje povećanim gubitkom ploda pre i posle implantacije i povećava embrio/fetalnu smrtnost.

Pored toga, povećana je incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, ukoliko se inhibitori sinteze prostaglandina daju tokom perioda organogeneze.

Lek Brufen Ibuprofen ne treba primenjivati u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko nije krajnje neophodno. Ako se lek Brufen daje ženama koje pokušavaju da zatrudne, ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, potrebno je primenjivati najmanju dozu tokom najkraćeg perioda neophodnog za lečenje.

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

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom)
 - disfunkciji bubrega koja može da progredira u bubrežnu insuficijenciju sa oligohidramnionom.

- majku ili novorođenče na kraju trudnoće:
 - mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacijski uticaj koji se može javiti i pri veoma malim dozama
 - inhibiciji kontrakcija uterusa što može dovesti do odlaganja ili usporavanja porođaja.

Zbog toga je lek Brufen kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti se u malim koncentracijama mogu izlučiti u majčino mleko. S obzirom na to da štetni uticaji na odojče nisu zabeleženi pri kratkotrajnoj primeni ibuprofena u preporučenim dozama obično nije potrebno prekidati dojenje (videti odeljak 4.2).

Plodnost

Postoje određeni dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu da smanje plodnost žena uticajem na ovulaciju. Ovo je reverzibilno po prekidu terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Brufen ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pri primeni leka Brufen mogu se javiti neželjena dejstva kao što su umor ili vrtoglavica. U individualnim slučajevima može uticati na vreme reagovanja prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Ovo se posebno odnosi pri istovremenoj primeni alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeća lista neželjenih dejstava obuhvata sva neželjena dejstva koja su prijavljena za vreme terapije ibuprofenom, uključujući i neželjena dejstva koja su prijavljena tokom dugotrajne upotrebe velikih doza kod pacijenata sa reumatizmom. Navedena učestalost, koje prelaze okvir veoma retkih pojava, odnose se na kratkotrajnu primenu dnevnih doza do maksimalno 1200 mg ibuprofena kod oralne upotrebe (odgovara 30 mL leka Brufen 200 mg/5 mL oralne suspenzije, maksimalna dnevna doza za odrasle i adolescente starije od 12 godina) i maksimalno 1800 mg ibuprofena u obliku supozitorija.

Prema učestalosti ispoljavanja neželjene reakcije su definisane na sledeći način:

veoma često ($\geq 1/10$)

često ($>1/100$ do $<1/10$)

povremeno ($>1/1000$ do $<1/100$)

retko ($>1/10000$ do $<1/1000$)

veoma retko ($\leq 1/10000$)

nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Što se tiče navedenih neželjenih dejstava leka, mora se uzeti u obzir da ona pretežno zavise od doze i razlikuju se od pojedinca do pojedinca.

Najčešća zabeležena neželjena dejstva leka su gastrointestinalne prirode. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacije i gastrointestinalno krvarenje, ponekada sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4) mogu se javiti posle primene ibuprofena. Primećena je i retka pojava gastritisa.

Zabeležena je pojava edema, hipertenzije i srčane insuficijencije u vezi sa terapijom NSAIL.

Kliničke studije ukazuju na to da primena ibuprofena, (naročito velikih doza 2400 mg na dan) može da dovede do malog povećanja rizika od nastanka arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Povremeno	Rinitis
	Veoma retko	Aseptični meningitis Znaci aseptičnog meningitisa kao što su glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura, ukočenost vrata ili dezorijentacija. Pacijenti sa određenim poremećajima imunskog sistema (sistemski eritemski lupus ili mešovita bolesti vezivnog tkiva) su u posebnom riziku. Egzacerbacija infekcija vezanih za inflamaciju (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) je opisano kao vremenski povezana sa sistemskom primenom NSAIL. To je najverovatnije povezano sa mehanizmom dejstva NSAIL. Ukoliko znaci infekcije nastanu ili se pogoršaju tokom upotrebe leka Brufen, pacijent se mora odmah obratiti lekaru. Treba da se utvrdi da li postoji indikacija za upotrebu antiinfektivne/antibiotske terapije.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Pancitopenija, anemija, leukopenija, trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija i hemolitička anemija. Prvi znaci su: povišena telesna temperatura, suvo grlo, čirevi na površini usta, simptomi slični gripu, ozbiljna iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i modrice. U tim slučajevima treba savetovati pacijenta da prekine terapiju i da izbegava samostalnu upotrebu analgetika ili antipiretika i da konsultuje svog lekara. Krvnu sliku treba redovno proveravati tokom dugotrajne terapije.
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti sa osipom kože i svrabom, kao i sa napadima astme (moguće se padom krvnog pritiska). Pacijente treba savetovati da odmah obaveste svog lekara i da prestanu sa primenom leka Brufen u ovom slučaju.

	Veoma retko	Teške reakcije preosetljivosti Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla sa otežanim disanjem, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili težak šok). Ukoliko se javi neki od ovih simptoma, što se može desiti prilikom prve primene, potrebna je hitna medicinska pomoć.
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica, anksioznost
	Retko	Depresija, stanje konfuzije
	Veoma retko	Psihoteične reakcije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Vrtoglavica
	Povremeno	Glavobolja, parestezija, somnolencija, agitacija, iritabilnost
	Retko	Optički neuritis
Poremećaji oka	Povremeno	Poremećaji vida. U tom slučaju pacijent se mora obratiti svom lekaru i da prestane primenu ibuprofena
	Retko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Poremećaji sluha
	Retko	Tinitus, vertigo
Kardiološki poremećaji	Veoma retko	Insuficijencija srca, infarkt miokarda (videti odeljak 4.4), palpitacije
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Hipertenzija, vaskulitis
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Astma, bronhospazam, dispneja
	Nepoznato	Iritacija grla
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Gorušica, manje krvarenje u gastrointestinalnom traktu koje može dovesti do anemije u izuzetnim slučajevima. Dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, nadimanje, konstipacija.
	Povremeno	Gastritis, ulkus želuca ili intestinalni ulkus, ponekad sa krvarenjem i perforacijama, pogoršanje kolitisa i <i>Crohn</i> -ove bolesti.
	Veoma retko	Ezofagitis, formiranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi, pankreatitis
	Nepoznato	Nelagodnost u ustima. Upotrebu leka Brufena treba prekinuti ukoliko pacijent oseti značajan bol u gornjem delu stomaka, povraća krv, ima krv u stolici ili crnu stolicu.
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Poremećaj funkcije jetre, oštećenje funkcije jetre, pogotovo tokom dugotrajne terapije, insuficijencija jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno	Različiti osipi po koži, urtikarija, pruritus, purpura, fotosenzitivne reakcije.

	Veoma retko	Bulozne reakcije uključujući <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (<i>Lyell</i> -ov sindrom) i multiformni eritem, alopecija. U izolovanim slučajevima ozbiljne infekcije kože i komplikacije na mekom tkivu mogu nastati tokom infekcije varicelama.
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza), posebno tokom dugotrajne terapije, povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi.
	Veoma retko	Smanjeno izlučivanje urina i formiranje edema, posebno kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intesticijalni nefritis, koji može biti povezan sa akutnom insuficijencijom bubrega.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Umor
	Retko	Edem

Ukoliko se ovi simptomi jave ili se pogoršaju treba prekinuti primenu Brufena.

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

Kod dece ibuprofen u dozama koje prelaze 400 mg/kg može da izazove simptome toksičnosti, dok se rizik od toksičnosti ne može isključiti u dozama preko 100 mg/kg. Kod odraslih doznai odgovor je manje jasan.

Simptomi

Mogu se javiti poremećaji centralnog nervnog sistema kao što su glavobolja, vrtoglavicu, gubitak svesti (kod dece i mioklonični grčevi), kao i abdominalni bol, mučnina i povraćanje. Kod ozbiljnih trovanja može se javiti metabolička acidoza. Takođe su mogući gastrointestinalno krvarenje, poremećaj bubrežne funkcije i poremećaj funkcije jetre. Mogu se javiti i hipertenzija, respiratorna depresija i cijanoza.

Terapijske mere

Ne postoji specifičan antidot. Izbor terapije zavisi od težine, stepena i kliničkih simptoma.

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, efikasan u inhibiciji sinteze prostaglandina u inflamaciji. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje inflamacijom izazvan bol, otok i povišenu telesnu temperaturu. Takođe, ibuprofen reverzibilno inhibira adenzin-difosfatom ADP i kolagen indukovanu agregaciju trombocita.

Eksperimentalni podaci ukazuju da primena ibuprofena može kompetitivno inhibirati uticaj malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primeni. Neke farmakodinamske studije su pokazale da nakon uzimanja pojedinačne doze od 400 mg ibuprofena 8 sati pre ili 30 minuta nakon primene acetilsalicilne kiseline (farmaceutski oblik sa trenutnim oslobađanjem, 81 mg) dovodi do smanjenja dejstva acetilsalicilne kiseline na nastanak tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako postoje neke nepoznanice u vezi sa ekstrapolacijom ovih podataka na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna primena ibuprofena može redukovati kardioprotektivno dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline. Povremena upotreba ibuprofena verovatno nema klinički značajno dejstvo (videti odeljak 4.5).

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene ibuprofen se delimično resorbuje u želucu, a nakon toga potpuno u tankom crevu. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija), farmakološki inaktivni metaboliti se kompletno eliminišu, uglavnom renalnim putem (90%), ali takođe i putem žuči. Poluvreme eliminacije kod zdravih dobrovoljaca i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega je 1,8 – 3,5 sati. Vezivanje za protein plazme je otprilike 99%. Maksimalna koncentracija nakon oralne primene farmaceutskog oblika sa trenutnim oslobađanjem se postiže nakon 1 do 2 sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja na životinjama su pokazala subhroničnu i hroničnu toksičnost, uglavnom u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu.

In vitro i *in vivo* studija nisu pokazale klinički značajan mutageni potencijal ibuprofena. U ispitivanjima na pacovima i miševima nisu pronađeni dokazi kancerogenih dejstava ibuprofena.

Ibuprofen dovodi do inhibicije ovulacije kod kunića, kao i do poremećaja implatacije ploda kod različitih životinjskih vrsta (kunići, pacovi, miševi). Rezultati eksperimentalnih studije pokazuju da ibuprofen prolazi placentu, pa je kod primene doza koje su toksične za majku, primećena povećana učestalost nastanka malformacija ploda (npr. anomalije ventrikularnog septuma).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-benzoat (E211);
Limunska kiselina, bezvodna;
Natrijum –citrat;
Natrijum-hlorid;
Saharin-natrijum;
Hidroksipropilceluloza 15 cP;
Ksantan guma;
Maltitol, tečni;
Glicerol (E422)
Taumatol (E957);

Aroma jagode, *sastav*: prirodne arome, maltodekstrin, kukuruzni, trietilcitrat (E1505), propilenglikol (E1520) i benzilalkohol);
Voda prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja: 6 meseci na temperaturi do 30°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Ukutrašnje pakovanje je boca od polietilena tereftalata (PET), smeđe boje koja se zatvara sigurnosnim zatvaračem sa navojem od polietilena visoke gustine (HDPE). Na otvoru boce se nalazi zapašać od polietilena niske gustine (LDPE) sa nastavkom na koji se stavlja špric u cilju ordiniranja leka, koja sadrži 150 mL oralne suspenzije.

Lek se dozira špricom koji se sastoji od polipropilenskog (PP) cilindra sa klipom od polietilena visoke gustine (HDPE) zapremine 5 mL graduisan po 0,25 mL.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze boca, špric 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 Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03604-19-001

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

Datum prve dozvole: 05.01.2015.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2020.