

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Brufen® Vivo, 400 mg, film tableta  
INN: ibuprofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 film tableta sadrži 400 mg ibuprofena u obliku ibuprofen-lizinata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do skoro bela, ovalna, bikonveksna film tableta, kosih ivica sa utisnutim "M IL2" crnim mastilom na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek se koristi za simptomatsku terapiju blagog do umerenog bola, kao što su glavobolja, migrena, zubobolja, dismenoreja ili povišena telesna temperatura i bol kod prehlade.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

##### Odrasli i adolescenti $\geq 40$ kg telesne mase (12 godina i stariji)

Početna doza je 400 mg. Ukoliko je neophodno može se uzeti dodatna doza od 400 mg. Odgovarajući interval doziranja treba odabrati na osnovu simptoma i preporučene maksimalne dnevne doze. Interval doziranja ne treba da bude manji od 6 sati za dozu od 400 mg. Ne sme se prekoračiti doza od 1200 mg u toku 24 sata.

Za terapiju migrene doza treba da bude 400 mg kao pojedinačna doza, a ako je neophodno 400 mg u intervalima od 4 do 6 sati. Ne sme se prekoračiti doza od 1200 mg u toku 24 sata.

##### Pedijatrijska populacija

Ibuprofen je kontraindikovano kod adolescenata ispod 40 kg telesne mase ili ispod 12 godina starosti. Kod dece iznad 12 godina i adolescenata ukoliko je potrebna primena ovog leka duže od 3 dana ili ako se simptomi pogoršavaju neophodno je konsultovati lekara.

Neželjena dejstva mogu se smanjiti primenom najmanje efikasne doze u najkraćem periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Neophodno je da se pacijenti posavetuju sa svojim lekarom ukoliko je ovaj lek neophodno da primenjuju duže od 3 dana u terapiji migrene ili povišene telesne temperature ili duže od 4 dana u terapiji bola ili ukoliko se simptomi pogoršavaju.

##### Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze. Potrebno je pažljivije praćenje starijih pacijenata zbog mogućih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4).

#### Pacijenti sa preosetljivim želucem

Pacijenti sa preosetljivim želucem treba da uzimaju ibuprofen u toku obroka.

Uzimanje ibuprofena nakon obroka može odložiti početak delovanja. Ukoliko dođe do odlaganja dejstva ne treba dodatno uzimati ibuprofen već kako je opisano u odeljku 4.2 (Doziranje i način primene) ili dok ne prođe odgovarajući interval doziranja.

#### Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno prilagođavanje doze. Za pacijente sa teškom renalnom insuficijencijom pogledati odeljak 4.3.

#### Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavanje doze. Za pacijente sa teškom hepatičnom insuficijencijom pogledati odeljak 4.3.

#### Način primene

Samo za kratkotrajnu oralnu primenu. Ibuprofen tablete se gutaju cele sa dosta vode. Tablete ne žvakati.

### **4.3. Kontraindikacije**

Ibuprofen je kontraindikovano kod pacijenata sa:

- preosetljivošću na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- prethodnim reakcijama preosetljivosti (npr. bronhospazam, angioedema, rhinitis, urtikarija ili astma) nakon primene acetilsalicilne kiseline ili bilo kog drugog nesteroidnog antiinflamatornog leka (NSAIL)
- aktivnim ili rekurentnim peptičkim ulkusom ili krvarenjem u istoriji bolesti (dve ili više epizoda potvrđenog ulkusa ili krvarenja)
- istorijom gastrointestinalnog krvarenja ili perforacija povezanih sa prethodnom primenom NSAIL
- teškom hepatičnom, renalnom ili srčanom (NYHA IV) insuficijencijom (videti odeljak 4.4)
- kod adolescenata sa telesnom masom manjom od 40 kg ili kod dece mlađe od 12 godina
- cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem
- nerazjašnjenim poremećajima formiranja krvi
- teškom dehidratacijom (uzrokovano povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti)
- tokom trećeg trimestral trudnoće (videti odeljak 4.6)

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

Neželjena dejstva mogu se smanjiti primenom najmanje efikasne doze u najkraćem periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti efekte na gastrointestinalni i kardiovaskularni sistem).

Zbog mogućeg pogoršanja potreban je povećan oprez prilikom primene ibuprofena kod pacijenata u sledećim stanjima:

- urođeni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna rekurentna porfirija)
- poremećaji zgrušavanja krvi (ibuprofen može produžiti krvarenje)
- neposredno nakon većih operacija
- sistemskog eritematoznog lupusa i bolesti vezivnog tkiva (npr. povećan je rizik od aseptičnog meningitisa) (videti odeljak 4.8)
- hipertenzija i/ili srčana oboljenja jer se može pogoršati funkcija bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.8)
- polenska groznica, nazalni polipi ili hronični opstruktivni respiratorni poremećaji jer je kod njih povećan rizik od alergijskih reakcija. Mogu se javiti u vidu napada astme (analgetska astma), *Quinke*-ovog edema ili urtikarije
- kod pacijenata koji su alergični na druge supstance zbog povećanog rizika od pojave reakcija preosetljivosti prilikom primene ibuprofena.

### *Stariji pacijenti*

Stariji pacijenti imaju povećanu učestalost neželjenih reakcija na NSAIL naročito gastrointestinalnih krvarenja i perforacija koje mogu biti sa smrtnim ishodom.

### *Respiratorna oboljenja*

Bronhospazam se može javiti kod pacijenata koji pate ili u istoriji bolesti imaju bronhijalnu astmu ili alergijske bolesti.

### *Ostali NSAIL*

Paralelna upotreba ibuprofena i drugih NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 povećava rizik od neželjenih reakcija i treba je izbegavati (videti odeljak 4.5).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

U slučaju bubrežne insuficijencije može doći do dodatnog pogoršanja funkcije bubrega (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Opšte gledano, uobičajena primena lekova za ublažavanje bola naročito istovremena primena različitih aktivnih supstanci, može da dovede do trajnog oštećenja funkcije bubrega i bubrežne insuficijencije (analgetska nefropatija). Ovaj rizik je dodatno povećan pri fizičkom naporu udruženim sa gubitkom soli i dehidratacijom i treba ga izbegavati.

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre videti odeljke 4.3 i 4.8.

U slučajevima pogoršanja funkcije jetre prilikom primene ibuprofena potreban je prekinuti terapiju. Stanje se obično normalizuje nakon prekida terapije. Povremeno je pogodno pratiti glikemiju.

### *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti*

Oprez (razgovor sa lekarom ili farmaceutom) je neophodan pre primene leka kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili srčanom insuficijencijom u anamnezi jer može doći do zadržavanja tečnosti, povećanja krvnog pritiska i edema povezanih sa primenom NSAIL.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), ishemijskom bolesti srca, oboljenjem perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnim bolestima mogu da primenjuju ibuprofen tek nakon pažljive procene, a visoke doze (2400 mg/dan) treba izbegavati.

Pažljiva procena je neophodna i pre počinjanja dugotrajne primene leka kod pacijenata sa rizikom od pojave kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes ili pušenje), naročito pri primeni visokih doza (2400 mg/dan).

Kliničke studije ukazuju na povezanost primene ibuprofena, naročito visokih doza (2400 mg/dan) i u dužem periodu, sa malim povećanjem rizika za pojavu arterijske tromboze (infarkt miokarda ili šlog). Epidemiološke studije ne ukazuju na povezanost primemene niskih doza ibuprofena ( $\leq 1200$  mg/dan) sa povećanjem rizika za pojavu arterijske tromboze.

### *Efekti na plodnost*

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uticati na plodnost žena efektom na ovulaciju. Ovo je reverzibilan efekat nakon prestanka terapije (videti odeljak 4.6).

### *Gastrointestinalni trakt*

NSAIL treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest) jer može doći do pogoršanja (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije, koje mogu biti sa smrtnim ishodom, mogu se javiti pri primeni svih NSAIL u bilo kom trenutku u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodne istorije gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija se povećava sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa istorijom ulkusa, naročito udruženim sa hemoragijom ili perforacijom (videti odeljak 4.3), kao i kod starijih. Ovi pacijenti treba da započnu terapiju sa najmanjom raspoloživom dozom.

Kombinovana terapija sa gastro protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonske pumpe) savetuje se ovim pacijentima, kao i pacijentima koji uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline ili neke druge lekove koji povećavaju gastrointestinalni rizik (videti ispod i odeljak 4.5).

Pacijenti sa istorijom gastrointestinalnih oboljenja, naročito stariji pacijenti, treba da prijave bilo koji neuobičajeni abdominalni simptom (naročito gastrointestinalno krvarenje) posebno u početnim fazama terapije.

Oprez je potreban i kod pacijenata na uporednoj terapiji lekovima koji povećavaju rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili antiagregacioni lekovi kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

U slučaju pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracija treba prekinuti primenu ibuprofena.

#### *Dermatološki efekti*

Ozbiljne kožne reakcije, neke čak i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljeni su veoma retko u slučajevima primene NSAIL (videti odeljak 4.8). Najveći rizik za pojavu ovih reakcija je na početku terapije; početak reakcije se u najvećem broju slučajeva javlja u prvih mesec dana terapije. Pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti treba prekinuti terapiju ibuprofenom.

Izuzetno, varičela može da izazove ozbiljne komplikacije kože i mekog tkiva. Uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija se ne može isključiti. Zbog toga se savetuje izbegavanje primene ibuprofena u slučajevima infekcije varičelom.

#### *Ostali efekti*

Veoma retko se javljaju ozbiljne akutne reakcije preosetljivosti (anafilaktički šok). Pri pojavi prvih znakova preosetljivosti nakon primene ibuprofena mora se prekinuti sa uzimanjem terapije. Neophodne medicinske mere, u zavisnosti od simptoma, mora sprovoditi specijalizovano osoblje.

Ibuprofen može maskirati znake i simptome infekcije (povišenu telesnu temperaturu, bol i otok).

Privremeno ibuprofen može inhibirati funkciju krvnih pločica (agregaciju trombocita). Zbog toga se savetuje pažljivo praćenje pacijenata sa poremećajem koagulacije.

Pri dugotrajnoj upotrebi ibuprofena potrebna je provera funkcije jetre, bubrega kao i krvnih elemenata.

Dugotrajna primena u terapiji glavobolje bilo kog leka protiv bolova može da dovede do pogoršanja. Ukoliko do ovoga dođe ili postoji sumnja, potrebno je potražiti savet lekara i prekinuti terapiju. Može se sumnjati na prisustvo glavobolje uzrokovane prekomernom upotrebom lekova (MOH) kod pacijenata koji imaju česte ili svakodnevne glavobolje i pored (ili zbog) redovne upotrebe lekova za glavobolju. Ovakvu vrstu glavogolje ne treba lečiti povećanjem doze leka.

U toku primene ibuprofena kod pacijenata sa autoimunim poremećajima (sistemski lupus eritematozus, kombinovane bolesti vezivnog tkiva) u pojedinim slučajevima se mogu javiti simptomi aseptičnog meningitisa kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura ili dezorijentacija.

Upotrebu alkohola treba izbegavati jer može pojačati neželjene efekte NSAIL, naročito one koji pogađaju gastrointestinalni trakt ili centralni nervni sistem.

Pacijenti koji uzimaju ibuprofen treba da prijave svom lekaru pojavu znakova ili simptoma gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja, zamagljen vid ili druge simptome poremećaja vida, osip na koži, dobijanje na telesnoj masi ili edem.

U slučaju pojave problema sa vidom, zamagljenog vida, skotoma ili poremećaja percepcije boja, treba prekinuti terapiju.

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

Ibuprofen treba izbegavati u kombinaciji sa sledećim lekovima:

##### *Acetilsalicilna kiselina*

Kombinacija ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanja neželjenih dejstava.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekte niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ukoliko se uzimaju zajedno. Iako postoje nejasnoće u ekstrapolaciji ovih podataka u kliničkoj praksi, ne može se isključiti mogućnost da dugotrajna upotreba ibuprofena može da smanji kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline. Klinički nije relevantan efekat pri povremenoj primeni ibuprofena ( videti odeljak 5.1).

##### *Drugi NSAIL uključujući salicilate i inhibitore ciklooksigenaze-2*

Izbegavati istovremenu primenu dva ili više NSAIL zbog povećanog rizika od gastrointestinalnog ulcera i krvarenja usled sinergističkog delovanja (videti odeljak 4.4).

##### *Antikoagulansi*

NSAIL mogu pojačati efekte antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4).

##### *Diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i angiotenzin-II antagonisti*

NSAIL mogu smanjiti efekte diuretika i drugih antihipertenzivnih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom renalnom funkcijom (na primer dehidrirani ili stariji pacijenti) kombinovana primena ACE inhibitorima, beta-blokatorima ili angiotenzin-II antagonistima sa lekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući akutnu insuficijenciju bubrega koja je obično reverzibilna. Zbog toga, ove kombinacije treba sprovoditi sa oprezom, naročito kod starijih pacijenata. Pacijenti treba da su adekvatno hidrirani, a praćenje funkcije bubrega sprovesti na početku terapije, a nakon toga periodično.

##### *Diuretici koji štede kalijum*

Istovremena primena ibuprofena i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se provera koncentracije kalijuma u serumu).

##### *Kortikosteroidi*

Povećan je rizik za pojavu neželjenih reakcija naročito u gastrointestinalnom traktu (gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (videti odeljak 4.4)).

##### *Antiagregacioni lekovi i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)*

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

##### *Digoksin*

NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti GFR i povećati koncentraciju digoksina u plazmi. Pri pravilnoj upotrebi nije neophodna provera koncentracije digoksina u serumu (maksimum tokom 4 dana).

#### *Fenitoin*

Istovremena primena ibuprofena i preparata fenitoina može da poveća koncentraciju fenitoina u serumu. Nije neophodna provera koncentracije fenitoina u serumu pri pravilnoj primeni (maksimum tokom 4 dana).

#### *Litijum*

Postoje dokazi o potencijalnom povećanju koncentracije litijuma u plazmi. Nije neophodna provera koncentracije litijuma u serumu pri pravilnoj primeni (maksimum tokom 4 dana).

#### *Metotreksat*

Primena ibuprofena unutar 24 sata pre ili posle primene metotreksata može dovesti do povećanja koncentracije metotreksata i toksičnih efekata.

#### *Ciklosporin*

Istovremena primena ciklosporina i pojedinih NSAIL povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega. Ovaj efekat se ne može zanemariti i pri istovremenoj primeni ciklosporina i ibuprofena.

#### *Mifepriston*

NSAIL ne treba uzimati 8-12 dana nakon primene mifepristona jer mogu umanjiti efekat mifepristona.

#### *Sulfinpirazon*

Lekovi koji sadrže sulfinpirazon mogu odložiti eliminaciju ibuprofena.

#### *Probenecid*

Lekovi koji sadrže probenecid mogu smanjiti klirens NSAIL i povećati njihovu koncentraciju u serumu.

#### *Takrolimus*

Istovremena primena sa NSAIL može povećati rizik od nefrotoksičnosti.

#### *Zidovudin*

Povećan je rizik od hematološke toksičnosti pri istovremenoj primeni sa NSAIL. Preporučuje se provera krvne slike 1-2 nedelje od otpočinjanja kombinovane primene.

Postoje dokazi o povećanom riziku od hematroze i hematoma kod HIV (+) hemofiličara koji istovremeno primaju zidovudin i ibuprofen.

#### *Sulfonilurea*

NSAIL mogu ili povećati ili smanjiti hipoglikemijski efekat sulfoniluree. Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni.

#### *Hinolonski antibiotici*

Podaci na životinjama ukazuju da NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija pri primeni sa hinolonskim antibioticima. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju NSAIL i hinolonske antibiotike povećan je rizik od razvoja konvulzija.

#### *Alkohol, bifosfonati, pentoksifilin i sulfinpirazon*

Mogu potencirati gastrointestinalne neželjene reakcije i povećati rizik od krvarenja ili ulceracija.

#### *Baklofen*

Povećava toksičnost baklofena.

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

#### *Trudnoća*

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno da utiče na trudnoću i/ili embriofetalni razvoj. Podaci epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošiza nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužine terapije.

Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je ukazala na povećan pre i postimplantacioni gubitak ploda i embriofetalnu smrtnost. Dodatno, povećana incidence različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, uočena je kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina u periodu organogeneze.

U toku prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba primenjivati osim ukoliko je neophodno. Ukoliko se ibuprofen primenjuje kod žena koje pokušavaju da zatrudne ili u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, treba primenjivati najmanju dozu u što kraćem vremenskom periodu.

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

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prevremeno zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija)
- bubrežnoj disfunkciji, koja može progredirati do bubrežnog otkazivanja sa oligohidramniozom majku i novorođenče i na kraju trudnoće:
- produženom krvarenju, antiagregacijski efekat koji se može javiti i pri veoma niskim dozama
- inhibiciji kontrakcije materice što odlaže ili produžava porođaj.

Lek Brufen Vivo je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3).

#### *Dojenje*

Ibuprofen i njegovi metaboliti se u niskoj koncentraciji izlučuju u majčino mleko. Do sada nisu zabeleženi štetni efekti kod novorođenčadi. Zbog toga se ibuprofen u kratkom vremenskom periodu može koristiti u toku dojenja u preporučenoj dozi kod bola i povišene telesne temperature. Nije utvrđena bezbednost dugotrajne primene.

#### *Plodnost*

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu da smanje plodnost žena efektom na ovulaciju. Ovo je reverzibilan efekat po prestanku terapije.

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

Lek Brufen Vivo nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pri visokim dozama se mogu javiti neželjeni efekti kao što su umor, somnolencija, vrtoglavica i poremećaj vida, što u individualnim slučajevima može da umanjí sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ovi efekti su potencirani istovremenom primenom alkohola.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Najčeće se javljaju gastrointestinalna neželjena dejstva. Mogu se javiti peptički ulkus, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, koji mogu biti fatalni, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4). Nakon primene leka prijavljeni su još mučnina, povraćanje, dijareja, nadutost, konstipacija, dispepsija, abdominalni bol, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.4). Ređe se javlja gastritis.

Neželjena dejstva su uglavnom dozno-zavisna i nisu ista kod svih pacijenata. Od doze i dužine primene naročito zavisi rizik od gastrointestinalnog krvarenja. Za ostale faktore rizika videti odeljak 4.4.

Kliničke studije ukazuju da je primena ibuprofena, naročito dugotrajna primena u visokim dozama (2400 mg/dan), povezana sa malim povećanjem rizika od arterijske tromboze (infarkt miokarda ili šlog) (videti odeljak 4.4).

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni u toku primene NSAIL.

Neki od dole navedenih neželjenih dejstava se ređe javljaju pri primeni maksimalne dnevne doze od 1200 mg u odnosu na terapiju visokim dozama kod reumatskih pacijenata.

Procena neželjenih dejstava bazirana je na sledećoj 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 ( $< 1/10000$ )  
Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

### **Poremećaji krvi i limfnog sistema**

*Veoma retko:* poremećaji hematopoeze (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza).

### **Poremećaji imunskog sistema**

*Povremeno:* reakcije preosetljivosti kao što su urtikarija, svrab, purpura i egzantem, kao i napadi astme (ponekad sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4).

*Retko:* sistemski eritemski lupus.

*Veoma retko:* ozbiljne reakcije preosetljivosti. Simptomi mogu da uključuju: edem lica, oticanje jezika, unutrašnje oticanje laringsa sa suženjem disajnih puteva, otežano disanje, tahikardijom, pad krvnog pritiska do stanja šoka opasnog po život (videti odeljak 4.4). Primena NSAIL povezana je i sa pogoršanjem zapaljenja povezanih sa infekcijom (nekrotizirajući fasciitis).

### **Psihijatrijski poremećaji**

*Retko:* depresija, konfuzija, halucinacije, psihotične reakcije.

### **Poremećaji nervnog sistema**

*Često:* glavobolja (videti odeljak 4.4), somnolencija, vertigo, umor, agitacija, nesanica, razdražljivost.

*Veoma retko:* aseptični meningitis.

### **Poremećaji oka**

*Povremeno:* poremećaj vida.

*Retko:* toksična ambliopija.

### **Poremećaji uha i labirinta**

*Retko:* tinitus

### **Kardiološki poremećaji**

*Veoma retko:* palpitacije, srčana insuficijencija (videti odeljak 4.4), infarkt miokarda, akutni plućni edem, edem (videti odeljak 4.4).

### **Vaskularni poremećaji**

*Veoma retko:* arterijska hipertenzija (videti odeljak 4.4).

### **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**

*Povremeno:* rinitis, bronhospazam.

### **Gastrointestinalni poremećaji**

*Veoma često:* gastrointestinalni poremećaji kao što su gorušica, dispepsija, abdominalni bol i mučnina, povraćanje, nadutost, dijareja, konstipacija.

*Često:* gastrointestinalni ulkus, ponekad sa krvarenjem i perforacijama (videti odeljak 4.4), povremeno krvarenje koje može uzrokovati anemiju, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, kolitis, pogoršanje inflamatornih bolesti creva, komplikacije divertikuloze kolona (perforacija, fistula).

*Povremeno:* gastritis.

*Veoma retko:* ezofagitis, pankreatitis, intestinalne striktore.

### **Hepatobilijarni poremećaji**

*Veoma retko:* poremećaj funkcije jetre, oštećenje funkcije jetre naročito pri dugotrajnoj primeni leka, insuficijencija jetre, akutni hepatitis, žutica.



### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Povremeno:* fotosenzitivnost.

*Veoma retko:* teški oblici reakcija na koži (multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, bulozne reakcije uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija, nekrotizirajući fasciitis (videti odeljak 4.4). U toku infekcije varičelom mogu se javiti ozbiljne infekcije kože sa komplikacijama mekog tkiva.

### **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema**

*Povremeno:* pojava edema, naročito kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti povezan sa otkazivanjem bubrega.

*Retko:* renalna papilarna nekroza.

### **Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja**

*Veoma retko:* menstrualni poremećaji.

### **Ispitivanja**

*Retko:* povećanje koncentracije azota iz uree u krvi, serumskih transaminaza i alkalne fosfataze, smanjenje vrednosti hemoglobina i hematokrita, inhibicija agregacije trombocita, produženo vreme krvarenja, smanjenje serumskog kalcijuma, povećanje mokraćne kiseline u serumu.

### **Opis pojedinih neželjenih reakcija**

#### ***Poremećaji krvi i limfnog sistema***

Prvi simptomi i znaci mogu uključiti: povišenu telesnu temperaturu, zapaljenje grla, površinske ulcere u ustima, simptome slične gripu, jak umor, krvarenje iz nosa i kože. Ova krvarenja se naročito javljaju nakon dugotrajne upotrebe visokih doza. U toku dugotrajne primene leka treba redovno sprovoditi kontrole krvi (videti odeljak 4.4).

#### ***Poremećaji imunskog sistema***

Mogu biti povezani sa mehanizmom delovanja NSAID. Pacijentima se preporučuje da se odmah obrate svom lekaru ukoliko se u toku primene ibuprofena pojave ili pogoršaju znaci infekcije. Treba proveriti da li je potrebno uvođenje antiinfektivne/antibiotske terapije.

#### ***Poremećaji nervnog sistema***

Tokom primene ibuprofena, uočena je pojava simptoma aseptičnog meningitisa kao što su ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura ili poremećaj svesti. Predispoziciju za ove poremećaje imaju pacijenti sa autoimunim poremećajima kolagena (sistemski eritemski lupus, kombinovana bolest vezivnog tkiva).

#### ***Poremećaji oka***

Uočeni su reverzibilni poremećaji vida kao što su toksična ambliopija, zamućenje vida i promene u percepciji boja. U slučaju pojave ovih simptoma treba prekinuti primenu ibuprofena.

#### ***Poremećaji bubrega i urinarnog sistema***

U različitom stepenu se mogu javiti oštećenja funkcije bubrega, naročito pri dugotrajnoj primeni visokih doza. Iznenadno pogoršanje funkcije bubrega može biti povezano sa generalizovanom reakcijom preosetljivosti.

## 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**

Kod dece se simptomi javljaju primenom više od 400 mg/kg telesne mase. Kod odraslih je ova granica manje jasna. Poluvreme eliminacije kod predoziranja je 1,5 – 3 sata.

#### **Simptomi**

Kod većine pacijenata koji unesu klinički značajnu količinu NSAIL javiće se mučnina, povraćanje, epigastrični bol, ili ređe dijareja. Mogući su tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. Kod ozbiljnijeg trovanja, toksičnost se ispoljava na centralnom nervnom sistemu, manifestujući se kao vrtoglavica, pospanost, povremeno kao uzbuđenost i dezorijentacija, gubitak svesti (kod dece takođe mioklonični napadi) ili koma. Povremeno kod pacijenata može doći do razvoja konvulzija. Pri ozbiljnom trovanju se može javiti metabolička acidoza i produženo protrombinsko vreme (INR), najverovatnije zbog uticaja na faktore koagulacije u cirkulaciji. Mogu se javiti akutno otkazivanje bubrega i oštećenje funkcije jetre. Kod astmatičara je moguće pogoršanje astme. Mogući su hipotenzija, depresija disanja i cijanoza.

#### **Terapija**

Potrebna je simptomatska i suportivna terapija koja uključuje održavanje prohodnosti disajnih puteva i praćenje srčanih i vitalnih znakova do stabilizacije. Kod pacijenata koji su uneli više od 400 mg/kg telesne mase u prvih sat vremena od uzimanja indikovano je ispiranje želuca ili oralna primena aktivnog uglja. Ukoliko je već došlo do resorpcije ibuprofena, treba dati alkalne supstance kako bi se podstakla eliminacija ibuprofena urinom. U slučajevima čestih ili produženih konvulzija, treba primeniti intravenski diazepam ili lorazepam. Bronhodilatatori se mogu dati zbog astme. Ne postoji specifični antidot.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

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

**ATC kod:** M01AE01

#### **Mehanizam dejstva**

Ibuprofen lizinat je lizin so ibuprofena, derivata propionske kiseline. Ibuprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek (NSAIL) za koji je kroz inflamacione modele na eksperimentalnim životinjama dokazana efikasnost kroz inhibiciju sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smajuje bol povezan sa inflamacijom, otok i povišenu telesnu temperaturu. Dodatno, ibuprofen reverzibilno inhibira ADP i kolagenom indukovanu agregaciju trombocita.

Nakon oralne primene, ibuprofen lizinat se razgrađuje do ibuprofena i lizina. Lizin ne poseduje farmakološku aktivnost. Zbog toga su farmakološka svojstva ibuprofen lizinata ista kao i ibuprofena.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekte niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita ukoliko se uzimaju zajedno. Pojedine farmakodinamske

studije su pokazale da pojedinačna doza ibuprofena od 400 mg uzeta 8 sati pre ili 30 minuta nakon doze acetilsalicilne kiseline sa trenutnim oslobađanjem (81 mg), dovodi do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Iako postoje nedoslednosti u ekstrapolaciji ovih podataka u kliničkoj praksi, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna primena ibuprofena može da smanji kardioprotektivno delovanje niskih doza acetilsalicilne kiseline. Ne postoje relevantni klinički značajni efekti pri povremenoj primeni ibuprofena (videti odeljak 4.5).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Većina farmakokinetičkih podataka nakon primene ibuprofena se odnosi i na ibuprofen lizinat.

Nakon oralne primene, ibuprofen se delimično resorbuje u želucu, a onda kompletno u tankom crevu.

Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija) farmakološki inaktivni metaboliti se kompletno eliminišu, većinom putem bubrega (90%), a delom putem žuči. Poluvreme eliminacije kod zdravih osoba i onih sa oštećenjem funkcije jetre i bubrega je 1,8-3,5 sata, a vezivanje za proteine plazme oko 99%.

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se 1-2 sata nakon oralne primene ibuprofena. Međutim, ibuprofen se mnogo brže resorbuje iz gastrointestinalnog trakta nakon oralne primene ibuprofen lizinata.

Nisu uočene razlike u farmakokinetičkim podacima kod starijih pacijenata.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Subhronična i hronična toksičnost ibuprofena se kod eksperimentalnih životinja uglavnom ispoljava u vidu lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu. *In vitro* i *in vivo* studije nisu pružile klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. Studije na pacovima i miševima nisu pokazale karcinogeni efekat ibuprofena. Ibuprofen dovodi do inhibicije ovulacije kod zečeva kao i poremećaja impantacije kod različitih životinjskih vrsta (zečevi, pacovi, miševi). Eksperimentalne studije su pokazale da ibuprofen prolazi kroz placentu, a da u dozama koje su toksične za majku povećava incidencu malformacija (ventrikularno oštećenje septuma).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

#### Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna silifikovana (celuloza, mikrokristalna 98% i silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni 2%)

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

krospovidon (PPXL-10) (Tip B) (E1202)

krospovidon (PPXL) (Tip A) (E1202)

povidon (K-30) (E1201)

magnezijum-stearat (E572)

talk (E553b)

#### Film obloga Opadry II White 85F18422

polivinilalkohol, delimično hidrolizovani (E1203)

titan-dioksid (E171)

makrogol 3350 (E1521)

talk (E553b)

Mastilo za štampu Opacode black, S-1-17823  
šelak glazura 45% (20% esterifikovana u etanolu (E904))  
gvožđe(III)-oksid, crni (E172)  
propilenglikol  
amonijum-hidroksid 28% (E527)

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

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

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

Unutrašnje pakovanje je PVC/Aclar/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 1 PVC/Aclar/Al blister sa po 12 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 Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

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

Broj dozvole: 515-01-05078-16-001

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

Datum prve dozvole: 28.09.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2018.