

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Intrafen[®], 100 mg/ml, koncentrat za rastvor za infuziju

INN: ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Intrafen, 400 mg/4 ml:

1 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg ibuprofena.

Jedna bočica sa 4 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 400 mg ibuprofena.

Intrafen, 800 mg/8 ml:

1 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 100 mg ibuprofena.

Jedna bočica sa 8 ml koncentrata za rastvor za infuziju sadrži 800 mg ibuprofena.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, bezbojan, rastvor (pH 7,0 – 7,8).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Intrafen je indikovano za primenu kod odraslih pacijenata za:

- kratkotrajnu simptomatsku terapiju akutnog umerenog bola i
- kratkotrajnu simptomatsku terapiju povišene telesne temperature,

kada je primena intravenskim putem klinički opravdana i kada drugi načini primene nisu mogući.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primenom najmanjih terapijskih doza tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Primenu leka treba ograničiti na situacije kada oralna primena nije pogodna. Pacijenti moraju preći na oralnu upotrebu ibuprofena što je pre moguće.

Ovaj lek je indikovano samo za kratkotrajnu akutnu terapiju i ne treba da se primenjuje duže od 3 dana.

Potrebno je održavati odgovarajuću hidrataciju pacijenta, kako bi se sveo rizik na najmanju moguću meru od nastanka mogućih neželjenih dejstava na bubrege.

Odrasli pacijenti

Preporučena doza je 400 mg ibuprofena, svakih 6 do 8 sati, po potrebi. Preporučena maksimalna dnevna doza je 1200 mg i ne treba da se prekorači.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Kao i kod drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), potreban je oprez pri lečenju starijih pacijenata, jer je kod njih povećana sklonost ka neželjenim reakcijama (videti odeljke 4.4 i 4.8) i veća je verovatnoća da će se kod njih ispoljiti poremećaj renalne, hepatične ili kardiovaskularne funkcije, kao i primena konkomitantne terapije. Kod ove populacije se naročito savetuje primena najniže efektivne doze tokom najkraćeg vremenskog perioda potrebnog za kontrolu simptoma. Terapiju treba proveravati u

redovnim vremenskim intervalima i isto tako je treba prekinuti ukoliko se ne primeti pozitivno dejstvo leka ili se javi intolerancija.

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez prilikom primene NSAIL-a kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega, početnu dozu treba smanjiti i održavati na najnižem mogućem nivou tokom najkraćeg perioda potrebnog za kontrolu simptoma, uz praćenje funkcije bubrega. Lek Intrafen je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez prilikom primene NSAIL-a kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre iako nisu primećene razlike u farmakokinetičkom profilu. Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre treba započeti terapiju smanjenom dozom i oni treba da budu pod pažljivim nadzorom. Lek Intrafen je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Intrafen kod dece i adolescenata još uvek nisu utvrđeni. Lek Intrafen ne treba primenjivati kod dece i adolescenata.

Način primene

Samo za intravensku primenu, nakon razblaživanja.

Lek Intrafen treba da primenjuje samo stručan zdravstveni radnik u okruženju sa odgovarajućom medicinskom opremom.

Rastvor treba primeniti u vidu intravenske infuzije tokom 30 minuta.

Pre primene, pročitajte uputstvo za razblaživanje ovog leka, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, druge NSAIL-e, ili bilo koju pomoćnu supstancu u sastavu leka (navedene u odeljku 6.1);
- Bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija povezani sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL-a u anamnezi;
- Stanja koja povećavaju sklonost ka krvarenju ili praćena aktivnim krvarenjem, poput trombocitopenije;
- Aktivan peptički ulkus/hemoragija (dve ili više odvojenih epizoda dokazanog ulkusa ili krvarenja) ili njihovo prisustvo u anamnezi;
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija povezani sa ranijom primenom NSAIL-a u anamnezi;
- Cerebrovaskularno ili drugo aktivno krvarenje;
- Teška insuficijencija jetre ili bubrega;
- Teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV);
- Teška dehidracija (izazvana povraćanjem, dijarejom ili neadekvatnim unosom tečnosti);
- Poslednji trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjeni efekti se mogu minimizirati primenom najniže efektivne doze tokom najkraćeg vremenskog perioda potrebnog za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.8).

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Intrafen i drugih NSAIL-a, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (koksibi).

Kod starijih pacijenata je povećana učestalost neželjenih reakcija na NSAIL-e, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Gastrointestinalni neželjeni efekti

Tokom terapije svim NSAIL-ima je zabeleženo gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ranijih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije raste sa povećanjem doze NSAIL-a kod pacijenata sa ulkusom u anamnezi, naročito uz komplikacije u vidu hemoragije ili perforacije (videti odeljak 4.3) i kod starijih osoba. Kod ovih pacijenata, terapiju treba započeti sa najnižom dostupnom dozom. Kod ovih pacijenata, kao i pacijenata kojima je neophodna istovremena terapija niskim dozama acetilsalicilne kiseline ili drugim lekovima koji povećavaju rizik od gastrointestinalnih neželjenih dejstava (videti nastavak teksta i odeljak 4.5), treba razmotriti istovremenu terapiju protektivnim lekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Pacijenti sa gastrointestinalnom toksičnošću u anamnezi, naročito stariji pacijenti, treba da prijave svaki neuobičajen abdominalni simptom (naročito gastrointestinalno krvarenje), pogotovo u početnim fazama terapije.

Savetuje se oprez kod pacijenata koji primaju istovremenu terapiju koja može povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombocitni lekovi, poput acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.5).

Ako se jave gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija kod pacijenata koji primaju lek Intrafen, terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.3).

NSAIL-e treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa gastrointestinalnom bolešću u anamnezi (ulcerozni kolitis, Kronova bolest), pošto može doći do pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni neželjeni efekti

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar). Sveukupno, epidemiološke studije ne ukazuju na povezanost niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) i povećanog rizika od arterijskih trombotičkih događaja.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), ustanovljenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću treba lečiti ibuprofenom samo nakon pažljive procene, uz izbegavanje visokih doza (2400 mg/dan).

Kod pacijenata lečenih ibuprofenom su zabeleženi slučajevi *Kounis*-ovog sindroma. *Kounis*-ov sindrom se definiše kao kardiovaskularni simptomi sekundarni alergijskoj ili reakciji preosetljivosti povezani sa konstrikcijom koronarnih arterija koja potencijalno može dovesti do infarkta miokarda.

Pažljiva procena je takođe potrebna pre započinjanja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Teške neželjene reakcije kože (engl. *severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške neželjene reakcije kože, uključujući eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, su prijavljene tokom primene ibuprofena (videti odeljak 4.8).

Većina ovih reakcija se javila unutar prvog meseca primene leka. Ukoliko se jave znaci ili simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primenu ibuprofena treba odmah prekinuti i razmotriti terapiju drugim lekovima (ukoliko je potrebno).

Insuficijencija jetre ili bubrega

Potreban je oprez prilikom primene ibuprofena kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega u anamnezi, a naročito tokom istovremene terapije diureticima, pošto inhibicija prostaglandina može dovesti do zadržavanja tečnosti i oštećenja funkcije bubrega. Ovi pacijenti treba da primaju ibuprofen u najnižoj mogućoj dozi, a njihovu funkciju bubrega treba redovno kontrolisati.

U slučaju dehidracije treba osigurati adekvatan unos tečnosti. Potreban je poseban oprez kod dehidriranih pacijenata, na primer usled dijareje, pošto dehidracija može biti okidajući faktor za razvoj insuficijencije bubrega.

Redovna primena analgetika, naročito kombinacija više aktivnih supstanci za ublažavanje bola, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega sa rizikom od insuficijencije bubrega (analgetska nefropatija). Ovaj rizik je povećan kod starijih osoba i pacijenata sa insuficijencijom bubrega, srčanom slabošću, disfunkcijom jetre i pacijenata koji koriste diuretike ili ACE inhibitore. Nakon obustave lečenja NSAIL-om, stanje pacijenta se uglavnom vraća na ono pre započinjanja terapije.

Kao i drugi NSAIL-i, ibuprofen može dovesti do blagog, prolaznog povećanja određenih parametara funkcije jetre, kao i značajnog povećanja transaminaza. Ukoliko se javi značajno povećanje ovih parametara, terapiju treba obustaviti (videti odeljak 4.3).

Anafilaktoidne reakcije

U okviru standardne prakse tokom intravenske infuzije, preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito na početku primanja infuzije, kako bi se prepoznala svaka anafilaktička reakcija izazvana aktivnom supstancom ili nekom od pomoćnih supstanci.

Teške akutne reakcije preosetljivosti (npr. anafilaktički šok) se javljaju veoma retko. Terapija se mora obustaviti prilikom pojave prvog znaka reakcije preosetljivosti nakon primene ibuprofena i uvesti simptomatska terapija. Stručno osoblje mora preduzeti potrebne medicinske mere, u skladu sa simptomima.

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez prilikom primene leka Intrafen kod pacijenata koji boluju od, ili imaju u anamnezi, bronhijalnu astmu, hronični rinitis ili alergijske bolesti, pošto NSAIL-i kod ovih pacijenata mogu izazvati bronhospazam, urtikariju ili nagioedem.

Hematološki neželjeni efekti

Ibuprofen može privremeno inhibirati agregaciju trombocita, produžiti vreme krvarenja i povećati rizik od krvarenja.

Potreban je poseban oprez prilikom primene leka Intrafen kod pacijenata koji koriste acetilsalicilnu kiselinu za inhibiciju agregacije trombocita (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Zbog toga je potrebno praćenje pacijenata sa poremećajima koagulacije i pacijenata kojima predstoji hirurška intervencija.

Tokom produžene primene ibuprofena je potrebno redovno praćenje parametara funkcije jetre, bubrega i krvne slike.

Ibuprofen se može primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika kod pacijenata sa naslednim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).

Istovremeno konzumiranje alkohola može povećati neželjene efekte NSAIL-a, naročito one na gastrointestinalni ili centralni nervni sistem.

Potreban je oprez kod pacijenata sa sledećim stanjima, jer može doći do njihovog pogoršanja:

- alergijske reakcije na druge supstance, jer postoji povećan rizik od pojave reakcija preosetljivosti prilikom primene ibuprofena.
- polenska groznica, nazalni polipi ili hronična opstruktivna bolest pluća, jer postoji povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se javiti napadi astme (analgetska astma), *Quincke*-ov edem ili urtikarija.

Aseptični meningitis

Prijavljeni su slučajevi aseptičnog meningitisa kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (engl. *systemic lupus erythematosus*, SLE). Iako se češće javlja kod pacijenata sa SLE i povezanim bolestima vezivnog tkiva, zabeležen je i kod pacijenata bez prisutne hronične bolesti. Ovo treba imati na umu prilikom primene leka Intrafen (videti odeljak 4.8).

Oftalmološki neželjeni efekti

Tokom oralne primene ibuprofena su prijavljeni zamućen ili oslabljen vid i promene percepcije boja. Ukoliko se jave ovi poremećaji, primenu ibuprofena treba obustaviti i uputiti pacijenta na oftalmološki pregled koji treba da obuhvati ispitivanje centralnog vidnog polja i prepoznavanja boja.

Ostalo

Tokom produžene primene analgetika može se javiti glavobolja koja se ne sme lečiti povišenim dozama leka.

U izuzetnim slučajevima, ovčije boginje (varicela) mogu dovesti do ozbiljnih kožnih infektivnih komplikacija i infektivnih komplikacija mekih tkiva. Uloga NSAID-a u pogoršanju ovih infekcija se ne može isključiti. Stoga treba izbegavati primenu leka Intrafen u slučaju ovčijih boginja (videti odeljak 4.8).

Maskiranje simptoma infekcija

Primena ibuprofena može prikriti simptome infekcije, što može odložiti početak odgovarajućeg lečenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je uočeno kod vanbolničke pneumonije i bakterijskih komplikacija povezanih sa varicelom. Kada se lek Intrafen primenjuje za ublažavanje groznice ili bolova povezanih sa infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. Tokom vanbolničke primene leka, pacijent treba da se javi lekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Interferencije sa analitičkim testovima:

- vreme krvarenja (može biti produženo jedan dan nakon obustave terapije);
- koncentracija glukoze u krvi (može biti smanjena);
- klirens kreatinina (može biti smanjen);
- hematokrit ili hemoglobin (mogu biti smanjeni);
- koncentracije azota iz uree u krvi i koncentracije kreatinina i kalijuma u serumu (mogu se povećati);
- parametri funkcije jetre (povećanje vrednosti transaminaza).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Drugi NSAID-i, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 i salicilate

Kao rezultat sinergističkog dejstva, istovremena primena dva ili više NSAID-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom traktu. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena sa drugim NSAID-ima (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje, zbog mogućeg povećanja neželjenih efekata.

Eksperimentalni podaci ukazuju da, prilikom istovremene primene, ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekat niske doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Iako postoje nedoumice u vezi ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da dugotrajna primena ibuprofena smanjuje kardioprotektivni efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline. Smatra se da je malo verovatno da povremena primena ibuprofena ispolji klinički značajan efekat (videti odeljak 5.1).

Litijum

Istovremena primena ibuprofena i litijuma može povećati koncentracije litijuma u serumu. Potrebna je kontrola koncentracija litijuma u serumu.

Kardiotonični glikozidi (digoksin)

NSAID-i mogu pogoršati srčanu slabost, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju kardiotoničnih glikozida u plazmi. Preporučuje se praćenje koncentracije digoksina u serumu.

Fenitoin

Istovremena primena ibuprofena može povećati koncentracije fenitoina u serumu i rizik od njegove toksičnosti.

Antihipertenzivi (diuretici, ACE inhibitori, beta-blokatori i blokatori angiotenzin II receptora)

Diuretici i ACE inhibitori mogu povećati nefrotoksičnost NSAID-a. NSAID-i mogu smanjiti efekat diuretika i drugih antihipertenziva, kao što su ACE inhibitori i beta-blokatori. Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa oslabljenom funkcijom bubrega),

istovremena primena ACE inhibitora i blokatora angiotenzin II receptora sa lekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega i insuficijencije bubrega, koja je obično reverzibilna. Stoga se ova kombinacija lekova mora primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijenti moraju biti dobro hidrirani i potrebno je praćenje bubrežne funkcije nakon započinjanja kombinovane terapije i periodično nakon toga.

Istovremena primena ibuprofena i ACE inhibitora može dovesti do hiperkalemije.

Diuretici koji štede kalijum

Istovremena primena može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se redovna kontrola kalijuma u serumu).

Kaptopril

Eksperimentalne studije ukazuju da ibuprofen može poništiti efekat kaptoprila na izlučivanje natrijuma.

Kortikosteroidi

Povećan je rizik od ulceracija ili krvarenja u digestivnom traktu (videti odeljak 4.4).

Antitrombotični lekovi (npr. klopido­grel i tiklopidin) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)

Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4). NSAIL-e ne treba kombinovati sa tiklopidinom, usled rizika od aditivnog efekta na inhibiciju funkcije trombocita.

Metotreksat

NSAIL-i mogu inhibirati tubularnu sekreciju metotreksata i smanjiti njegov klirens. Primena ibuprofena unutar 24 sata pre ili nakon primene metotreksata može dovesti do povećanja koncentracija metotreksata i povećanja njegovog toksičnog efekta. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu NSAIL-a i visokih doza metotreksata. Takođe se mora uzeti u obzir mogući rizik od interakcija pri primeni niskih doza metotreksata, naročito kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Prilikom kombinovane terapije je potrebno praćenje funkcije bubrega.

Ciklosporin

Istovremena primena određenih NSAIL-a povećava rizik od nefrotoksičnosti ciklosporina. Ovaj efekat se ne može isključiti za kombinaciju ciklosporina i ibuprofena.

Antikoagulan­si

NSAIL-i mogu pojačati efekat antikoagulanasa, kao što je varfarin (videti odeljak 4.4). U slučaju istovremene primene, preporučuje se praćenje koagulacije.

Sulfonilurea

NSAIL-i mogu pojačati hipoglikemijski efekat lekova koji sadrže sulfonilureu. U slučaju istovremene terapije, preporučuje se praćenje koncentracije glukoze u krvi.

Takrolimus

Povećan je rizik od nefrotoksičnosti.

Zidovudin

Zabeleženo je povećanje rizika od hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih osoba obolelih od hemofilije koji su istovremeno lečeni zidovudinom i ibuprofenom. Može doći do povećanja rizika od hematološke toksičnosti kada se NSAIL-i primenjuju istovremeno sa zidovudinom.

Probenecid i sulfinpirazon

Lekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odložiti izlučivanje ibuprofena.

Hinolonski antibiotici

Podaci dobijeni na životinjama ukazuju na povećan rizik hinolonima izazvanih konvulzija pri istovremenoj primeni NSAIL-a. Pacijenti koji istovremeno uzimaju NSAIL-e i hinolone mogu imati povećan rizik od pojave konvulzija.

CYP2C9 inhibitori

Istovremena primena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) je pokazano da se izloženost S(+)-ibuprofenu povećava približno 80-100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istovremeno primenjuje potentan inhibitor CYP2C9, pogotovu kada se primenjuju visoke doze ibuprofena zajedno sa vorikonazolom ili flukonazolom.

Mifepriston

Ako se NSAID-i koriste unutar 8-12 dana nakon primene mifepristona, može doći do smanjenja efekta mifepristona.

Alkohol

Hronični alkoholičari (14 do 20 pića nedeljno ili više) treba da izbegavaju primenu ibuprofena, zbog povećanog rizika od značajnih gastrointestinalnih neželjenih dejstava, uključujući krvarenje.

Aminoglikozidi

NSAID-i mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida i povećati njihovu toksičnost.

Biljni ekstrakti

Ginko biloba može povećati rizik od krvarenja povezan sa primenom NSAID-a.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primene inhibitora prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije.

Kod životinja, rezultati primene inhibitora sinteze prostaglandina su veći gubitak ploda pre i nakon implantacije u zid materice, kao i povećanje embrio/fetalnog mortaliteta. Dodatno, povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabeležena je kod životinja koje su dobijale inhibitore sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze (videti odeljak 5.3).

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, primena ibuprofena može izazvati oligohidramnion usled oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može nastupiti brzo nakon početka lečenja i uglavnom je reverzibilno nakon prekida terapije. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus*-a nakon primene u drugom trimestru trudnoće, u kojima je uglavnom došlo do oporavka nakon obustave primene leka. Stoga se ibuprofen ne sme primenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ako nije neophodno. Ako se ibuprofen primenjuje kod žene koja planira trudnoću ili se koristi tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje lečenja što kraćim. Iako je intravenska primena ibuprofena indikovana samo do 3 dana, nakon izlaganja ibuprofenu tokom nekoliko dana od 20. nedelje trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženja *ductus arteriosus*-a. Ako se utvrdi oligohidramnion ili suženje *ductus arteriosus*-a, terapiju lekom Intrafen treba obustaviti.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećem:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prevremeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija),
- oštećenju funkcije bubrega (videti tekst iznad),

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produženju vremena krvarenja, efektu inhibicije agregacije trombocita, koji se može javiti i pri veoma niskim dozama,
- inhibiciji kontrakcije materice koja dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Posledično, primena ibuprofena je kontraindikovana tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 5.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti se mogu javiti u majčinom mleku u niskim koncentracijama. Do sada nisu zabeleženi štetni efekti po odojče, tako da uglavnom nije neophodno prekinuti dojenje tokom kratkotrajne terapije niskim dozama. Međutim, ukoliko se lek primenjuje u dozama većim od 1200 mg dnevno ili tokom dužeg vremenskog perioda, dojenje treba prekinuti, zbog rizika od inhibicije sinteze prostaglandina kod novorođenčeta.

Plodnost

Primena lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina može smanjiti plodnost žena, delovanjem na ovulaciju. Ovaj efekat je reverzibilan po obustavi terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ibuprofen, tokom jednokratne ili kratkotrajne primene nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama, ili je on zanemarljiv. Međutim, pojava određenih neželjenih reakcija, kao što su umor i vrtoglavica, može negativno uticati na sposobnost reagovanja i sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ovo se naročito odnosi na primenu leka sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Lista neželjenih dejstava je prikazana na osnovu MedDRA klasifikacije, prema sistemima organa i na osnovu učestalosti ispoljavanja: veoma često ($> 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Najčešće zabeležena neželjena dejstva su na nivou gastrointestinalnog trakta. Mogu se javiti peptički ulkusi, gastrointestinalne perforacije i krvarenje (videti odeljak 4.4). Takođe je zabeležena pojava mučnine, povraćanja, dijareje, flatulencije, konstipacije, dispepsije, bolova u abdomenu, melene, hematemeze, ulceroznog stomatitisa, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti (videti odeljak 4.4). Redje je prijavljena pojava gastritisa. Rizik od gastrointestinalnog krvarenja naročito zavisi od primenjene doze i trajanja terapije.

Veoma retko su prijavljene teške reakcije preosetljivosti (uključujući reakcije na mestu infuzije, anafilaktički šok) i ozbiljne neželjene reakcije kože, kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (*Lyell*-ov sindrom), multififormni eritem i alopecija.

Zabeležene su egzacerbacije zapaljenja povezanih sa infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fasciitisa) u vezi sa primenom NSAIL-a. Ovo je verovatno povezano sa mehanizmom dejstva NSAIL-a.

Tokom infekcije varicelom, mogu se javiti fotosenzitivnost, alergijski vaskulitis i, u izuzetnim situacijama, teške infekcije kože i komplikacije mekih tkiva (videti odeljak 4.4).

Tokom primene NSAIL-a su prijavljeni slučajevi edema, hipertenzije i srčane slabosti.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito u visokim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa blagim povećanjem rizika od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Sistem organa	Učestalost	MedDRA termin
<i>Infekcije i infestacije</i>	Veoma retko	Zabeležene su egzacerbacije zapaljenja povezanih sa infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fasciitisa) u vezi sa primenom NSAIL-a. Ovo je verovatno povezano sa mehanizmom dejstva NSAIL-a.
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma retko	Poremećaji formiranja ćelija krvi (anemija, agranulocitoza, leukopenija, trombocitopenija i pancitopenija). Prvi simptomi uključuju: groznicu, bol u grlu, površinske ranice na ustima, simptome slične gripu, izraženu malaksalost, krvarenje iz nosa i krvarenje kože.
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Povremeno	Reakcije preosetljivosti sa osipom kože i svrabom, napadi astme (sa mogućim padom

		krvnog pritiska).
	Veoma retko	Sistemiški eritemski lupus, teške reakcije preosetljivosti, edem lica, jezika, grla sa suženjem disajnih puteva, otežano disanje, palpitacije, hipotenzija i životno ugrožavajući šok.
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>	Povremeno	Anksioznost, nemir.
	Retko	Psihotične reakcije, nervoza, razdražljivost, konfuzija ili dezorijentacija i depresija.
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Veoma često	Umor ili pospanost, glavobolja, vrtoglavica.
	Povremeno	Insomnija, agitacija, razdražljivost ili umor.
	Veoma retko	Aseptični meningitis (ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica ili konfuzija). Smatra se da je rizik povećan kod pacijenata sa autoimunskim poremećajima (SLE, mešovita bolest vezivnog tkiva).
<i>Poremećaji oka</i>	Povremeno	Oštećenje vida.
	Retko	Reverzibilna toksična ambliopija.
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Često	Vrtoglavica.
	Povremeno	Tinitus.
	Retko	Poremećaji sluha.
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Veoma retko	Palpitacije, srčana slabost, infarkt miokarda.
	Nepoznato	Kounis-ov sindrom.
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma retko	Arterijska hipertenzija.
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma retko	Astma, bronhospazam, dispneja i zviždanje u grudima.
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Veoma često	Piroza, bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, flatulencija, dijareja, konstipacija i blag gubitak krvi putem gastrointestinalnog sistema koji u izuzetnim slučajevima može dovesti do anemije.
	Često	Gastrointestinalni ulkusi, potencijalno sa krvarenjem i perforacijom, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti.
	Povremeno	Gastritis.
	Retko	Stenoza jednjaka, egzacerbacija divertikulisa, nespecifični hemoragijski kolitis. Ako se javi gastrointestinalno krvarenje, može doći do anemije i hematemeze.
	Veoma retko	Ezofagitis, pankreatitis, formiranje striktura sličnih dijafragmi u crevima.
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Retko	Žutica, disfunkcija jetre, oštećenje jetre, naročito tokom dugotrajne terapije, akutni hepatitis.
	Nepoznato	Insuficijencija jetre.
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Promene na koži.
	Povremeno	Urtikarija, pruritus, purpura (uključujući alergijsku purpuru), osip kože.
	Retko	Teške neželjene reakcije kože (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija. Fotosenzitivne reakcije i alergijski vaskulitis. U

		izuzetnim slučajevima, teške infekcije kože i komplikacije mekih tkiva tokom infekcije varicelom (videti takođe odeljak “Infekcije i infestacije”).
	Nepoznato	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizovana pustuloza (AGEP).
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Retko	Ukočenost vrata.
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Povremeno	Smanjeno izlučivanje urina i stvaranje edema, naročito kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotski sindrom, intersticijalni nefritis koji može dovesti do akutne bubrežne insuficijencije.
	Retko	Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza), naročito tokom dugotrajne terapije, povećanje koncentracije mokraćne kiseline u krvi.
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Često	Bol i osećaj peckanja na mestu primene.
	Nepoznato	Reakcije na mestu primene, poput otoka, hematoma ili krvarenja.

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

Simptomi

Kao simptomi predoziranja se mogu javiti poremećaji centralnog nervnog sistema, uključujući glavobolju, konfuziju, nistagmus, tinitus, vrtoglavicu, nesvesticu, konvulzije (uglavnom kod dece) i ataksiju, kao i bol u abdomenu, mučninu i povraćanje. Dodatno, mogu se javiti gastrointestinalno krvarenje, kao i funkcionalni poremećaji jetre i bubrega. Takođe se mogu javiti hipotenzija, hiperkalemija, hipotermija, respiratorna depresija i cijanoza.

Produžena primena leka u dozama većim od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalemije.

Kod teškog trovanja može doći do metaboličke acidoze.

Terapija

Terapija je simptomatska i ne postoji specifični antidot.

Terapijske opcije u lečenju intoksikacije zavise od obima, ozbiljnosti i prisutnih kliničkih simptoma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati propionske kiseline.

ATC šifra: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni antiinflamatorni lek koji je u konvencionalnim modelima inflamacije kod životinja pokazao efikasnost, verovatno putem inhibicije sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen ima antipiretsko dejstvo, smanjuje bol povezan sa zapaljenjem i otok. Dodatno, ibuprofen reverzibilno inhibira ADP-om i kolagenom-indukovanu agregaciju trombocita.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita, prilikom istovremene primene. Neke studije farmakodinamike su pokazale da nakon primene pojedinačne doze ibuprofena od 400 mg do 8 sati pre ili unutar 30 min od primene acetilsalicilne kiseline sa trenutnim oslobađanjem (81 mg) dolazi do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na formiranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako postoje nedoumice u vezi ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost smanjenja kardioprotektivnog efekta niskih doza acetilsalicilne kiseline tokom redovne, dugotrajne primene ibuprofena. Smatra se da je klinički značajan efekat malo verovatan prilikom povremene primene ibuprofena (videti odeljak 4.5).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pošto se ibuprofen primenjuje intravenski, izostaje proces resorpcije i bioraspoloživost iznosi 100%.

Nakon intravenske primene ibuprofena kod ljudi, maksimalne koncentracije (C_{max}) S-enantiomera (aktivan) i R-enantiomera se dostižu nakon približno 40 minuta, tokom primene infuzije u trajanju od 30 minuta.

Distribucija

Procenjen volumen distribucije iznosi 0,00 do 0,21 L/kg.

Ibuprofen se u visokom procentu vezuje za proteine plazme, uglavnom za albumin.

Biotransformacija

Ibuprofen se u jetri metaboliše do dva neaktivna metabolita, koji se, zajedno sa nepromenjenim ibuprofenom, izlučuju putem bubrega u tom obliku ili u vidu konjugata.

Nakon oralne primene, ibuprofen se već u želucu delimično resorbuje, pa u tankom crevu dolazi do potpune resorpcije. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija), farmakološki neaktivni metaboliti se u potpunosti eliminišu, uglavnom putem bubrega (90%), ali i putem žuči.

Eliminacija

Ekskrecija putem bubrega je brza i potpuna. Poluvreme eliminacije iznosi približno 2 sata.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primene pojedinačne doze ibuprofena (u opsegu 200 - 800 mg), ibuprofen pokazuje linearnost površine ispod krive koncentracija u plazmi/vreme.

Odnos farmakokinetike/farmakodinamike

Postoji korelacija između koncentracije ibuprofena u plazmi, njegovih farmakodinamskih svojstava i ukupnog bezbednosnog profila. Farmakokinetika ibuprofena je stero selektivna nakon intravenske i oralne primene.

Mehanizam dejstva i farmakologija intravenski i oralno primenjenog ibuprofena se ne razlikuju.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega zabeleženo je povećanje nevezanog (S)-ibuprofena, veće vrednosti površine ispod krive (PIK) za (S)-ibuprofen i povećanje odnosa PIK-a enantiomera (S/R) u odnosu na zdravu kontrolu.

Kod pacijenata sa terminalnom bolešću bubrega na dijalizi, srednja vrednost slobodne frakcije ibuprofena je iznosila 3%, u poređenju sa 1% kod zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može dovesti do akumulacije metabolita ibuprofena. Nije poznat značaj ovog efekta. Metaboliti se mogu ukloniti dijalizom (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa cirozom i umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor 6 - 10) na terapiji racemskom smešom ibuprofena, zabeleženo je približno dvostruko produženje poluvremena eliminacije, a odnos PIK-a enantiomera (S/R) je bio značajno niži, u poređenju sa zdravim kontrolama, što ukazuje na oštećenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (videti odeljke 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima na životinjama zabeležena je subhronična i hronična toksičnost ibuprofena, uglavnom u vidu lezija i ulceracija digestivnog trakta. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu dala klinički značajan dokaz o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na miševima i pacovima nije zabeležen dokaz o kancerogenim efektima ibuprofena.

Ibuprofen inhibira ovulaciju kod kunića i ometa implantaciju kod različitih životinja (kunići, pacovi, miševi). Eksperimentalna ispitivanja na pacovima i kunićima su pokazala da ibuprofen prolazi placentu. Pri primeni doza toksičnih za majku, zabeležena je povećana učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti) kod mladunaca pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Arginin

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lek se ne sme mešati s drugim lekovima osim onih navedenih u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon otvaranja: lek se mora upotrebiti odmah nakon prvog otvaranja.

Rok upotrebe nakon razblaživanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razblaženog rastvora tokom 24 sata na 25 °C. Sa mikrobiološkog stanovišta razblaženi rastvor treba odmah primeniti. Ako se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i normalno ne bi trebalo biti duže od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C, osim ako se razblaživanje ne odvija u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i razblaživanja leka videti u delu 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bočica od prozirnog stakla (tip I), zatvorena sivim zatvaračem od hlorbutilgume sa aluminijskom kapičom i plavim plastičnim flip-off zatvaračem koja sadrži 4 ml koncentrata za rastvor za infuziju odnosno 8 ml koncentrata za rastvor za infuziju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i Uputstvo za lek.

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

Samo za jednokratnu upotrebu. Neiskorišćeni lek se mora odbaciti.

Pre primene je potrebno lek vizuelno pregledati. Lek se ne sme upotrebiti ako sadrži vidljive čestice ili ukoliko je oštećen integritet pakovanja.

Za razblaživanje leka mogu se koristiti sledeći rastvori za infuziju:

- natrijum-hlorid, rastvor za infuziju 0,9%
- glukoza, rastvor za infuziju 5%
- Ringerov laktatni rastvor za infuziju.

Uputstvo za razblaživanje:

Razblažiti 4 ml Intrafen, 400 mg/4 ml koncentrata za rastvor za infuziju sa najmanje 100 ml rastvora za infuziju

Razblažiti 8 ml Intrafen, 800 mg/8 ml koncentrata za rastvor za infuziju sa najmanje 200 ml rastvora za infuziju.

Svu neiskorišćenu količinu leka kao i proizvod koji je promenio izgled (npr. ukoliko se uoče čestice ili promena boje) treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Intrafen, 400 mg/4 ml: 001734602 2024

Intrafen, 800 mg/8 ml: 001734720 2024

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

17.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart 2026.