

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rapidol[®], 400 mg, film tablete

Rapidol[®], 600 mg, film tablete

INN: ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rapidol, film tablete, 400 mg: jedna film tableta sadrži 400 mg ibuprofena.

Rapidol, film tablete, 600 mg: jedna film tableta sadrži 600 mg ibuprofena.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Rapidol, film tableta, 400 mg: bele, duguljaste, bikonveksne film tablete, ravnih površina prečnika oko 16,1 mm, sa podeonom linijom na obe strane.

Rapidol, film tablete, 600 mg: bele, duguljaste, bikonveksne film tablete ravnih površina prečnika oko 17,1 mm, sa podeonom linijom na obe strane.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rapidol 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.

U terapiji vanzglobnih reumatskih stanja Rapidol je indikovano za periartrikularna stanja kao što je kapsulitis ("smrznuto rame"), bursitis, tendinitis, tendosinovitis i bol u donjem delu leđa. Rapidol se može koristiti i kod povreda mekog tkiva, kao što su istegnuća i uganuća.

Rapidol je zbog svojih analgetskih efekata još indikovano i za otklanjanje blagih do umerenih bolova kao što je dismenoreja, stomatološki i postoperativni bolovi, kao i za simptomatsko ublažavanje glavobolje, uključujući migrenu.

4.2. Doziranje i način primene

Pojava neželjenih dejstava može se smanjiti primenom najmanje efektivne doze u najkraćem periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4). Potrebu pacijenta za simptomatskim olakšanjem kao i njegov odgovor na terapiju treba periodično procenjivati.

Doziranje

Odrasli i deca starija od 12 godina:

Preporučena doza leka Rapidol je 1200-1800 mg dnevno u podeljenim dozama. Doza održavanja kod nekih pacijenata može biti 600-1200 mg dnevno. U teškim ili akutnim stanjima može biti 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.

Deca

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

U terapiji juvenilnog reumatoidnog artritisa može se primeniti do 40 mg/kg telesne mase u podeljenim dozama. Ne preporučuje se primena ibuprofena kod dece sa telesnom masom manjom od 7 kg.

Za decu koja ne mogu da progutaju tablete koristiti dostupne lekove koji sadrže ibuprofen u odgovarajućem farmaceutskom obliku (sirup).

Starije osobe

Kod starijih osoba je povećan rizik od ozbiljnih posledica ili neželjenih reakcija. Ukoliko se smatra da je upotreba nestroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, treba primenjivati najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu. Pacijent treba da bude pod redovnim nadzorom, jer se u toku terapije NSAIL može javiti gastrointestinalno (GI) krvarenje. Ukoliko postoji oštećenje funkcije bubrega ili jetre doziranje treba prilagoditi individualno.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Preporuka je da pacijenti sa osetljivim stomakom lek Rapidol uzimaju sa hranom. Uzimanje nakon obroka može odložiti početak delovanja leka Rapidol. Lek popiti sa dovoljnom količinom vode uz jelo ili posle jela. Rapidol, film tablete treba progutati cele, bez žvakanja i sisanja, kako bi se izbegla iritacija i osećaj neprijatnosti u grlu.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije za upotrebu leka Rapidol su:

- preosetljivost na ibuprofen ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- aktivni ili u istoriji bolesti poznati rekurentni peptički ulkus ili gastrointestinalna hemoragija (2 ili više različitih epizoda potvrđene ulceracije ili krvarenja)
- teška insuficijencija jetre
- teška srčana insuficijencija (NYHA IV)
- teška insuficijencija bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 mL/min)
- stanja koja uključuju povećanu mogućnost krvarenja
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacije povezane sa ranijom primenom NSAIL
- treći trimestar trudnoće

Zbog ukrštenih reakcija, Rapidol ne treba davati pacijentima koji su ispoljili simptome astme, rinitisa ili urtikarije nakon primene aspirina ili drugih NSAIL.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu smanjiti korišćenjem najniže efektivne doze leka u najkraćem mogućem periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne efekte navedene u nastavku teksta).

Kao i pri upotrebi drugih NSAIL, ibuprofen može maskirati znake infekcije.

Kod dugotrajne primene bilo kog leka protiv bolova može se javiti glavobolja koja se ne sme lečiti povećanjem doze.

Pri istovremenom konzumiranju alkohola i primeni NSAIL, može doći do povećane učestalosti neželjenih reakcija vezanih za aktivnu supstancu, posebno onih koji se tiču gastrointestinalnog trakta ili centralnog nervnog sistema.

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uticati na plodnost

žena efektima na ovulaciju. Proces je reverzibilan nakon prekida terapije.

Kardiovaskularni efekti

Neophodno je odgovarajuće praćenje i savetovanje pacijenata sa anamnezom hipertenzije i/ili blage do umerene kongestivne srčane insuficijencije, jer je zabeleženo zadržavanje tečnosti i pojava edema u toku terapije NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito primena visokih doza (2400 mg dnevno), može biti povezana sa malim povećanjem rizika od nastanka arterijskih trombotičkih događaja, kao što je infarkt miokarda ili moždani udar. Epidemiološke studije ne ukazuju da je primena niskih doza ibuprofena (npr. ≤1200 mg dnevno) povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja, naročito od infarkta miokarda.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), ustanovljenim ishemijskim oboljenjem srca, oboljenjem perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem treba lečiti ibuprofenom tek nakon pažljivog razmatranja i procene, a visoke doze (2400 mg na dan) treba izbegavati.

Treba pažljivo razmotriti i uvođenje dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes mellitus, pušenje), posebno ako se primenjuju visoke doze ibuprofena (2400 mg na dan).

Potreban je oprez pri lečenju pacijenata sa istorijom hipertenzije i/ili srčane insuficijencije, jer su prijavljeni zadržavanje tečnosti i edem povezani sa primenom NSAIL.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije

Postoji značajna povezanost između doze i teškog gastrointestinalnog krvarenja. Treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena i drugih NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata se češće javljaju neželjene reakcije na nesteroidne antiinflamatorne lekove, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije, koji mogu biti sa smrtnim ishodom, opisane su kod svih NSAIL, bilo kada tokom terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u istoriji bolesti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa anamnezom ulkusne bolesti, naročito ako je bila udružena sa hemoragijom i perforacijom (videti odeljak 4.3), i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata terapiju treba početi sa najmanjom mogućom dozom.

Kod ovih pacijenata i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju gastrointestinalne komplikacije (videti tekst u nastavku i odeljak 4.5), potrebno je razmotriti uvođenje kombinovane terapije sa protektivnim supstancama (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Pacijente sa gastrointestinalnim oboljenjima u istoriji bolesti, naročito starije osobe, treba posavetovati da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama terapije i ako se simptomi nastave da potraže pomoć lekara.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju lekove koji mogu povećati rizik od pojave ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombotici, kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se kod pacijenata koji su na terapiji lekom Rapidol pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracije, treba prekinuti terapiju.

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

Renalni efekti

Potreban je oprez pri uvođenju terapije ibuprofenom kod dehidriranih pacijenata. U riziku od oštećenja bubrega su naročito dehidrirana deca, adolescenti i starije osobe.

Dugotrajna primena ibuprofena, kao i kod ostalih NSAIL, može dovesti do renalne papilarne nekroze kao i drugih patoloških promena bubrega. Renalna toksičnost primećena je kod pacijenata kod kojih renalni prostaglandini imaju kompenzatornu ulogu u održavanju renalne perfuzije. Kod ovih pacijenata primena NSAIL može dovesti do doznno-zavisnog smanjenja stvaranja prostaglandina i posledično do sniženog protoka krvi kroz bubrege, što može usloviti nastanak bubrežne insuficijencije. Pacijenti sa najvećim rizikom od ove reakcije su pacijenti sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega, insuficijencijom srca, oštećenom funkcijom jetre, stariji pacijenti kao i pacijenti na terapiji ACE inhibitorima i diureticima. Simptomi se normalno povlače prekidom terapije.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jetre ili srca koristiti najnižu efektivnu dozu u što kraćem vremenskom periodu i pratiti funkciju bubrega, naročito kod pacijenata koji dugo uzimaju lek (videti odeljak 4.3).

Hematološki efekti

Ibuprofen, može inhibirati agregaciju trombocita, i produžiti vreme krvarenja.

Respiratorni poremećaji

Oprez je potreban pri primeni ibuprofena kod pacijenata koji boluju ili su prethodno u istoriji bolesti imali bronhijalnu astmu, hronični rinitis ili alergijska oboljenja, jer je prijavljeno da ibuprofen može da izazove bronhospazam, urtikariju ili angioedem kod ovih pacijenata.

Dermatološki efekti

Primena NSAIL veoma retko može dovesti do reakcija kože, izuzetno ozbiljnih i potencijalno sa smrtnim ishodom, kakve su ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.8). Najveći rizik od nastanka ovih reakcija je na početku terapije, u većini slučajeva u prvom mesecu lečenja. Terapiju lekom Rapidol treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili drugih znakova preosetljivosti.

Infekcije i infestacije

Izuzetno, varicele može biti uzrok ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekih tkiva. Do danas, se ne može isključiti uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija. Zbog toga se preporučuje izbegavanje primene leka Rapidol u slučaju varicele.

Aseptični meningitis

U retkim slučajevima kod pacijenata na terapiji ibuprofenom opisana je pojava aseptičnog meningitisa. Iako se aseptični meningitis češće javlja kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i drugim bolestima vezivnog tkiva, prijavljeni su slučajevi i kod pacijenata koji nisu imali hronične bolesti.

Stanje pacijenata sa gastrointestinalnim problemima, sistemskim eritemskim lupusom, hematološkim ili poremećajima koagulacije i astmom treba pažljivo pratiti tokom lečenja NSAIL, s obzirom na to da NSAIL mogu dovesti do pogoršanja njihovog stanja.

Sistemski eritematozni lupus i mešoviti poremećaji vezivnog tkiva

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće kombinacije sa lekom Rapidol treba izbegavati:

Antikoagulansi: NSAIL mogu da pojačaju dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin. Eksperimentalne studije ukazuju da ibuprofen pojačava dejstvo varfarina na vreme krvarenja. NSAIL i dikumarolska grupa se metabolišu istim enzimom, CYP2C9.

Inhibitori agregacije trombocita: NSAIL ne treba kombinovati sa inhibitorima agregacije trombocita kao što je tiklopidin zbog dodatne inhibicije funkcije trombocita (videti u nastavku teksta).

Metotreksat: NSAIL mogu inhibirati tubularnu sekreciju i metaboličkim interakcijama smanjiti eliminaciju metotreksata. Zbog toga kod primene visokih doza metotreksata uvek treba izbeći primenu NSAIL (videti u nastavku teksta).

Acetilsalicilna kiselina: istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje zbog povećanja mogućnosti za nastanak neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj upotrebi. Iako postoje nepoznanice pri ekstrapolaciji podataka na kliničku situaciju, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nijedan klinički relevantni efekat nije verovatan pri povremenoj primeni ibuprofena (videti odeljak 5.1).

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

Mifepriston: smanjena efikasnost leka teoretski se može dogoditi zbog osobina NSAIL da inhibiraju sintezu prostaglandina. Ograničena saznanja ukazuju da istovremena primena NSAIL uključujući i acetilsalicilnu kiselinu na dan primene prostaglandina ne utiče neželjeno na efekte mifepristona ili prostaglandina na sazrevanje cerviksa ili kontraktilnost uterusa i ne smanjuje kliničku efikasnost medicinskog prekida trudnoće.

Derivati sulfoniluree: retko je opisivana hipoglikemija kod pacijenata koji su na terapiji sulfonil ureom i koji su primali ibuprofen.

Zidovudin: postoje dokazi o povećanom riziku od nastanka hemartroza i hematoma kod HIV (+) osoba sa hemofilijom koji istovremeno primaju terapiju zidovudinom i ibuprofenom.

Sledeće kombinacije sa lekom Rapidol mogu zahtevati prilagođavanje doze:

NSAIL mogu umanjiti dejstvo diuretika i antihipertenziva.
Diuretici takođe mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL.

NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.
Deca: potreban je oprez tokom istovremene primene ibuprofena i aminoglikozida.

Litijum: ibuprofen smanjuje bubrežni klirens litijuma, a kao rezultat tome koncentracija litijuma u serumu može porasti. Kombinaciju treba izbegavati ukoliko nije moguće postići česte kontrole serumskog litijuma i smanjenje doze litijuma.

ACE inhibitori, antagonisti angiotenzina-II i diuretici: povećan je rizik od akutne bubrežne insuficijencije, obično reverzibilno, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidrirani i/ili stariji pacijenti) kada se ACE inhibitori ili angiotenzin-II antagonisti daju istovremeno sa NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2. Kombinaciju, dakle, treba pažljivo primenjivati kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, naročito kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i proveravati bubrežnu funkciju nakon otpočinjanja kombinovanog lečenja i u redovnim intervalima tokom lečenja (videti odeljak 4.4).

Beta-blokatori: NSAIL onemogućavaju antihipertenzivno dejstvo lekova koji blokiraju beta-adrenergičke receptore.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): i SSRI i NSAIL povećavaju rizik od krvarenja, npr. iz gastrointestinalnog trakta: ovaj rizik se povećava kombinovanom terapijom. Mehanizam se može povezati sa mogućim smanjenjem preuzimanja serotonina u trombocite (videti odeljak 4.4).

Ciklosporin: smatra se da istovremena primena NSAIL i ciklosporina povećava rizik od nefrotoksičnosti usled smanjene sinteze prostaciklina u bubrežima. Zbog toga, u slučaju kombinovanog lečenja treba pratiti bubrežnu funkciju.

Kaptopril: eksperimentalne studije ukazuju na to da ibuprofen neutrališe dejstvo kaptoprila na izlučivanje natrijuma.

Holestiramin: istovremena primena ibuprofena i holestiramina smanjuje (za 25%) resorpciju ibuprofena. Ove lekove treba dati u intervalu od najmanje 2 sata.

Tiazidi, tiazidima slični lekovi i diuretici Henleove petlje: NSAIL mogu delovati suprotno diuretskom dejstvu furosemda i bumetanida, verovatno kroz inhibiciju sinteze prostaglandina. Takođe, mogu delovati suprotno antihipertenzivnom dejstvu tiazida.

Takrolimus: smatra se da istovremena primena NSAIL i takrolimusa povećava rizik od nefrotoksičnosti zbog smanjene sinteze prostaciklina u bubregu. Zbog toga, u slučaju kombinovane primene treba pažljivo pratiti bubrežnu funkciju.

Metotreksat: treba uzeti u obzir rizik od potencijalne interakcije između NSAIL i metotreksata pri primeni niske doze metotreksata, posebno kod pacijenata sa bubrežnim poremećajem. Kad god se daje kombinovana terapija, treba pratiti bubrežnu funkciju. Posebno treba obratiti pažnju ako se NSAIL i metotreksat daju u roku od 24 sata, jer se koncentracije metotreksata u plazmi mogu povećati, što dovodi do povećane toksičnosti (videti prethodan tekst).

Kortikosteroidi: istovremena primena povećava rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.

Inhibitori agregacije trombocita: povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti prethodan tekst).

CYP2C9 inhibitori: istovremena primena ibuprofena i CYP2C9 inhibitora može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori), zabeležena je povećana izloženost S(+)-ibuprofenu za oko 80 do 100%. Smanjenje doze ibuprofena treba razmotriti kada se istovremeno primenjuju snažni CYP2C9 inhibitori, naročito kada se primenjuju visoke doze ibuprofena zajedno sa vorikonazolom ili flukonazolom.

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može neželjeno uticati na trudnoću i/ili na embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik spontanih pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% do oko 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužine primene. Kod životinja je primena inhibitora sinteze prostaglandina povećala pre- i postimplatacione gubitke i embrio-fetalnu smrtnost. Pored toga, povećana je incidenca različitih malformacija kod životinja, uključujući kardiovaskularne, ukoliko se inhibitori sinteze prostaglandina daju u periodu organogeneze.

Ibuprofen ne treba primenjivati u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko nije neophodno. Ako se ibuprofen daje ženama koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doze trebaju da su najniže, a terapija što je kraće moguća.

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

- kardiopulmonalna toksičnost (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom),
- renalna disfunkcija koja može da progredira u renalnu insuficijenciju sa oligohidramnizom.

Primena inhibitora sinteze prostaglandina na kraju trudnoće može imati sledeće rizike po majku ili novorođenče:

- produženje vremena krvarenja,
- inhibicija kontrakcija uterusa što može dovesti do odlaganja ili usporavanja porođaja.

Zbog toga je primena ibuprofena kontraindikovna u trećem trimestru trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen se izlučuje u majčino mleko, ali je rizik po odojče pri kratkotrajnoj primeni terapijskih doza malo verovatan. U slučaju dugotrajne primene treba razmotriti prekid dojenja.

Plodnost

Upotreba ibuprofena može uticati na plodnost i nije preporučljiva kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili se leče od neplodnosti, treba razmotriti prekid primene ibuprofena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Primena ibuprofena kod pojedinih pacijenata može uticati na vreme reagovanja. Ovo treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtevaju povećanu budnost, npr. vožnja automobila. Ovo se u najvećoj meri odnosi na kombinovanu primenu sa alkoholom.

Nakon uzimanja NSAIL mogu se javiti neželjena dejstva poput vrtoglavice, pospanosti, zamora i poremećaja vida. Ukoliko se ova neželjena dejstva jave, pacijent ne treba da upravlja vozilom i rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva prijavljena za ibuprofen slična su onima kao kod primene drugih NSAIL.

Gastrointestinalni poremećaji: najčešće zabeležena neželjena dejstva su gastrointestinalni poremećaji. Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, gastrointestinalno krvarenje i pogoršanje kolitisa i Crohn-ove bolesti (videti odeljak 4.4) mogu se javiti posle primene ibuprofena. Ređe se mogu javiti gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca i gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalni ulkusi, perforacije i krvarenje ponekad mogu biti sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: u izuzetnim slučajevima, mogu da se jave ozbiljne komplikacije infekcija kože i mekih tkiva tokom infekcije varicelom. Opisana su pogoršanja inflamacija povezanih sa infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) tokom primene NSAIL.

Kardiološki i vaskularni poremećaji: kliničke studije pokazuju da upotreba ibuprofena u velikim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika za arterijske trombotske događaje (npr. infarkt miokarda ili moždani udar, videti odeljak 4.4).

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni tokom terapije sa NSAIL.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: ibuprofen može dovesti do produženog vremena krvarenja reverzibilnom inhibicijom agregacije trombocita.

Infekcije i infestacije: u većini prijavljenih slučajeva aseptičnog meningitisa u osnovi je bilo neko autoimuno oboljenje (naročito sistemski eritemski lupus i mešovita oboljenja vezivnog tkiva).

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

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Povremeno	Rinitis
	Retko	Aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaj krvi i limfnog sistema	Retko	Leukopenija, trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija.
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Hipersenzitivnost
	Retko	Anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica, anksioznost
	Retko	Depresija, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja, vrtoglavica
	Povremeno	Parestezija, pospanost
	Retko	Optički neuritis
Poremećaji oka	Povremeno	Oštećenje vida
	Retko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Oštećenje sluha
	Retko	Tinitus, vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	Astma, bronhospazam, dispneja
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, gastrointestinalno krvarenje
	Povremeno	Gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca, ulceracije u ustima, gastrointestinalne perforacije
	Veoma retko	Pankreatitis
	Nepoznate učestalosti	Pogoršanje kolitisa i <i>Crohn</i> -ove bolesti
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Hepatitis, žutica, abnormalna funkcija jetre
	Retko	Povreda jetre
	Veoma retko	Insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Povremeno	Urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, reakcije fotosenzitivnosti

	Veoma retko	Teški oblici reakcija na koži (eritema multiforme, bulozne reakcije, uključujući <i>Stevens- Johnson-ov</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznate učestalosti	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	Različiti oblici nefrotoksičnosti kao što su tubulointersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i insuficijencija bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Zamor
	Retko	Edem
Kardiološki poremećaji	Nepoznate učestalosti	Srčana insuficijencija, infarkt miokarda (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	Nepoznate učestalosti	Hipertenzija

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Rizik za pojavu simptoma je pri dozama > 80-100 mg/kg. Pri dozama > 200 mg/kg postoji rizik od teških simptoma, mada sa značajnim varijacijama između pojedinaca. Doza od 560 mg/kg kod deteta uzrasta 15 meseci izaziva jaku intoksikaciju, 3,2 g kod 6-godišnjaka blago do umereno trovanje, 2,8-4 g kod jednoipogodišnjaka, a 6 g kod 6-godišnjaka do teške intoksikacije čak i nakon gastrične lavaže, 8 g kod odraslih dovodi do umerene intoksikacije, a >20 g kod odraslih do veoma teške intoksikacije. 8 g datih 16-godišnjaku utiče na bubrege, a 12 g u kombinaciji sa alkoholom datih tinejdžeru doveli su do akutne tubularne nekroze.

Simptomi

Najčešće prijavljeni simptomi predoziranja su u vezi sa gastrointestinalnim traktom, npr. mučnina, povraćanje (moguće sa pojavom krvi), bol u abdomenu, glavobolja, tinitus, konvulzija i nistagmus. Pri visokim dozama javljaju se gubitak svesti, konvulzije (uglavnom kod dece). Prijavljeni su i slučajevi bradikardije, pada krvnog pritiska, metaboličke acidoze, hipernatremije, oštećenja bubrega, hematurije, mogućeg oštećenja jetre, hipotermija i akutni respiratorni distress sindrom.

Terapijske mere

Razmotriti primenu gastrične lavaže, aktivnog uglja. U slučaju gastričnih tegoba dati antacide. U slučaju hipotenzije intravenski dati tečnost i ukoliko je potrebno dodatne inotropne mere. Potrebno je omogućiti diurezu. Korigovati acido-bazne poremećaje i poremećaje elektrolita. Primeniti i drugu simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiinflamatorni i antireumatski proizvodi, derivati propionske kiseline

ATC šifra: M01AE01

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

Neke farmakodinamske studije su pokazale da primena ibuprofena može inhibirati efekte malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj primeni. Podaci iz jedne studije pokazali su da primena jedne doze od 400 mg ibuprofena 8 sati pre ili pola sata nakon primene aspirina (oblik sa trenutnim oslobađanjem, 81 mg) dovodi do smanjenja dejstva aspirina na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenja ovih podataka i nepouzdanost pri ekstrapolaciji *ex vivo* podataka na kliničku situaciju mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nijedan klinički relevantni efekat nije verovatan pri povremenoj primeni ibuprofena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon oralne primene, ibuprofen se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta, a maksimalna koncentracija u serumu se dostiže 1 do 2 sata nakon oralne primene. Poluvreme eliminacije je približno 2 sata.

Ibuprofen se metaboliše u jetri u dva neaktivna metabolita koja se zajedno sa nepromenjenim ibuprofenom eliminišu putem bubrega kao takvi, ili u obliku konjugata. Ekskrecija putem bubrega je brza i kompletna.

Ibuprofen se u velikoj meri vezuje za proteine plazme.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nije primenljivo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
kroskarmeloza-natrijum;
celuloza, mikrokristalna;
magnezijum-stearat;
stearinska kiselina;
skrob, kukuruzni.

Film omotač:

hipromeloza;
talk;
makrogol 400;
titan-dioksid (E 171).

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Alu blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 ili 3 blistera (PVC/PVDC-Alu) sa po 10 film tableta (ukupno 20 ili 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5A, Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Rapidol, film tablete, 30 x (400mg): 515-01-03055-18-001

Rapidol, film tablete, 30 x (600mg): 515-01-03057-18-001

Rapidol, film tablete, 20 x (400mg): 515-01-00414-19-001

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

Rapidol, film tablete, 30 x (400mg): 20.06.2019.

Rapidol, film tablete, 30 x (600mg): 20.06.2019.

Rapidol, film tablete, 20 x (400mg): 08.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2019.