

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Brufen Gran 400 mg šumeča zrnca

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena vrečica vsebuje 400 mg ibuprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje tudi 2222 mg saharoze in 131 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

šumeča zrnca

Bela zrnca z okusom po pomaranči.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let ( $\geq 40$  kg)

- Akutna blaga do zmerna bolečina, kot je glavobol ali zobobol.
- Primarna dismenoreja.
- Povišana telesna temperatura.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z najkrajšo potrebno uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka, ki zadostuje za nadzor simptomov (glejte poglavje 4.4).

Odmerek ibuprofena je odvisen od starosti in telesne mase bolnika. Največji enkratni dnevni odmerek za odrasle in mladostnike ne sme preseči 400 mg ibuprofena.

*Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let ( $\geq 40$  kg)*

400 mg v enkratnem odmerku ali do trikrat dnevno, s presledkom med odmerki 4 – 6 ur.

Več kot 400 mg naenkrat ne daje boljšega analgetičnega učinka.

Največji dnevni odmerek ne sme preseči 1200 mg.

*Mladostniki*

Če je pri mladostnikih to zdravilo potrebno več kot 3 dni ali če se simptomi poslabšajo, je potreben posvet z zdravnikom.

*Odrasli*

Bolnik naj se posvetuje z zdravnikom, če se simptomi poslabšajo ali vztrajajo več kot 3 dni v primeru povišane telesne temperature in 5 dni v primeru bolečine.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Brufen Gran 400 mg šumeča zrnca ni primerno za otroke pod 12. letom starosti. Za to populacijo so na voljo druge, bolj primerne farmacevtske oblike, ki vsebujejo učinkovino ibuprofen.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih, ki imajo večje tveganje za pojav neželenih učinkov, je ob uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID– *non-steroidal anti-inflammatory drug*) potrebna posebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če je zdravljenje z nesteroidnim protivnetnim zdravilom potrebno, je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek in ga jemati najkrajši možni čas. Med zdravljenjem je treba bolnike redno spremljati in zdravljenje prekiniti, če ni opaziti koristi ali če se pojavi intoleranca.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic je potrebno uporabljati čim manjši učinkovit odmerek, čim krajši čas, in spremljati ledvično funkcijo (za bolnike s hudo odpovedjo ledvic glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter je potrebno uporabljati čim manjši odmerek, čim krajši čas (za bolnike s hudo odpovedjo jeter glejte poglavje 4.3).

#### Način uporabe

Da bi dosegli hitrejši začetek delovanja, se odmerek lahko vzame na prazen želodec. Priporočljivo je, da bolniki z občutljivim želodcem vzamejo ibuprofen skupaj s hrano.

Šumeča zrnca je potrebno zamešati v vodo, da nastane gazirana pijača z okusom po pomaranči. Izpraznite vsebino vrečice v kozarec vode, pomešajte in takoj izpijte. Vsebine vrečice se ne sme deliti na več odmerkov. Potrebno je uporabiti celotno vsebino vrečice.

Lahko se pojavi prehodni pekoč občutek v ustih ali grlu; zagotovite, da so zrnca raztopljena v dovolj vode.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Brufen Gran je kontraindicirano pri bolnikih z/s:

- preobčutljivostjo na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- anamnezo preobčutljivostnih reakcij (npr. astma, rinitis, urtikarija ali angioedem) kot odgovor na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID)
- anamnezo gastrointestinalnih krvavitev ali perforacij v povezavi s predhodnim zdravljenjem z NSAID
- aktivno gastrointestinalno razjedo/krvavitvijo ali anamnezo ponavljajočih se gastrointestinalnih razjed/krvavitev (dva ali več jasnih pojavov dokazane razjede ali krvavitve)
- hudo insuficienco jeter ali ledvic
- hudim srčnim popuščanjem (stopnje IV po NYHA) ali koronarno srčno boleznijo
- v zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6)
- znatno dehidracijo (zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnega vnosa tekočine)
- možgansko-žilno ali drugo aktivno krvavitvijo
- dishematopoezo neznanega izvora
- pri otrocih, mlajših od 12 let.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potrebno se je izogibati sočasni uporabi zdravila Brufen Gran z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2.

Astmatični bolniki naj se pred uporabo ibuprofena posvetujejo z zdravnikom (glejte spodaj).

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši čas, ki je potreben za obvladanje simptomov (glejte poglavje 4.2 ter tveganje za gastrointestinalne neželene učinke in neželene učinke na srce in ožilje, spodaj). Odmerki, večji od priporočenih, lahko povzročijo resno tveganje.

Zdravilo Brufen Gran naj se uporablja po skrbni oceni razmerja koristi/tveganje v naslednjih stanjih:

- sistemski lupus eritematozus (SLE) ali druge avtoimunske bolezni,
- prirojena motnja metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- prvo in drugo trimesečje nosečnosti,
- dojenje.

Posebna previdnost je potrebna v naslednjih primerih:

- gastrointestinalne bolezni, vključno s kronično vnetno boleznijo črevesa (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen),
- srčno popuščanje in hipertenzija,
- zmanjšano delovanje ledvic,
- okvarjeno delovanje jeter,
- motena hematopoeza,
- motnje koagulacije krvi,
- alergije, seneni nahod, kronično otekanje nosne sluznice, adenoidi, kronična obstruktivna bolezen dihal ali bronhialna astma, zaradi povečanega tveganja za pojav alergijske reakcije pri teh bolnikih. Te alergijske reakcije se lahko kažejo kot astmatični napadi (tako imenovana analgetična astma), Quinke-ov edem ali urtikarija.
- takoj po večjih kirurških posegih.

##### *Gastrointestinalne krvavitve, razjede in perforacije*

Med zdravljenjem z vsemi vrstami NSAID so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah in perforacijah, lahko s smrtnim izidom; pojavijo se lahko kadar koli med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali anamneze hudih gastrointestinalnih dogodkov.

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve, razjede ali perforacije se s povečevanjem odmerkov NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede povečuje, zlasti če je bila zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3); tveganje se povečuje tudi pri starejših bolnikih. Bolniki z omenjenimi dejavniki tveganja morajo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom. Pri takšnih bolnikih pride v poštev sočasna uporaba zdravil za zaščito sluznice (npr. mizoprostola ali zaviralcev protonske črpalke); to velja tudi za bolnike, ki sočasno dobivajo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za neželene gastrointestinalne dogodke (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolnikom, ki imajo v anamnezi neželene gastrointestinalne učinke, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti na krvavitev iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin ali heparin, selektivni zaviralci privzema serotonina ali zdravila, ki zavirajo agregacijo trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku pojavi gastrointestinalna krvavitev ali razjeda, je treba zdravljenje z zdravilom Brufen Gran prekiniti.

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo gastrointestinalnih bolezni (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

#### *Starejši bolniki*

Starejši bolniki imajo večjo verjetnost za pojav neželenih učinkov pri uporabi NSAID, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki sta lahko smrtni (glejte poglavje 4.2).

#### *Srčno-žilni in možgansko-žilni učinki*

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali farmacevtom), ker so v povezavi z zdravljenjem z NSAID poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr.  $\leq 1200$  mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II–III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).

Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

#### *Kožne reakcije*

Zelo redko so poročali o povezavi med uporabo NSAID in pojavom hudih kožnih reakcij, nekaterih s smrtnim izidom, kot so eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav takšnih reakcij je največje na začetku zdravljenja; večina primerov se pojavi v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Zdravljenje z zdravilom Brufen Gran je treba prekiniti ob prvih znakih izpuščaja na koži, spremembah na sluznici ali drugih znakih preobčutljivosti.

Izjemoma so lahko norice izvor resnih okužb kože in mehkega tkiva. Do sedaj prispevka NSAID k poslabšanju teh okužb ni bilo možno izključiti. Zato se je potrebno izogibati uporabi zdravila Brufen Gran v primeru noric.

#### *Prikritje simptomov osnovnih okužb*

Zdravilo Brufen Gran lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo Brufen Gran daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

#### *Učinki na ledvice*

Ibuprofen lahko povzroči zastajanje natrija, kalija in tekočine pri bolnikih, ki prej niso imeli bolezni ledvic, zaradi svojega učinka na pretok v ledvicah. To lahko povzroči edeme ali celo vodi do srčnega popuščanja ali hipertenzije pri bolnikih s predispozicijo.

Tako kot velja za druga NSAID, je dolgotrajna uporaba ibuprofena pri živalih povzročila ledvično papilarno nekrozo in druge patološke spremembe na ledvicah. Pri ljudeh so poročali o akutnem intersticijskem nefritisu s hematurijo, o proteinuriji in občasno o nefrotskem sindromu. Primere

ledvične toksičnosti so opazili tudi pri bolnikih, pri katerih imajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju pretoka v ledvicah. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in, dodatno, zmanjšanje pretoka krvi v ledvicah, kar lahko povzroči očitno dekompenzacijo ledvic. Bolniki z največjim tveganjem za ta učinek so tisti z okvarjenim delovanjem ledvic, srčnim popuščanjem, okvarjenim delovanjem jeter, bolniki, ki jemljejo diuretike ali zaviralce ACE, ter starejši bolniki. Po prekinitvi zdravljenja z NSAID običajno pride do okrevanja na stanje pred zdravljenjem.

Obstaja tveganje za okvaro ledvic, še posebej pri dehidriranih mladostnikih in starejših bolnikih.

#### *Alergijske reakcije*

Redko so opažene zelo hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju/vnosu zdravila Brufen Gran je treba zdravljenje prekiniti. Specializirano osebje mora začeti z zahtevanimi zdravstvenimi ukrepi, skladno s simptomi.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so že imeli preobčutljivost ali alergijske reakcije, ker lahko pri njih obstaja povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij na zdravilo Brufen Gran.

#### *Bolezni dihal*

Pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, kronični rinitis, sinusitis, nosne polipe, adenoide ali alergijsko bolezen, lahko ibuprofen sproži bronhospazem, urtikarijo ali angioedem.

#### *Druga opozorila*

Glavobol se lahko zaradi podaljšane uporabe katerega koli tipa protibolečinskih zdravil celo poslabša. Če to občutite ali posumite na to, poiščite nasvet zdravnika in prekinite zdravljenje. Na diagnozo glavobol zaradi pretirane uporabe zdravil (MOH – *medication overuse headache*) lahko posumimo pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub (zaradi) redni uporabi zdravil proti glavobolu.

V splošnem jemanje protibolečinskih zdravil iz navade, zlasti kombinacij več učinkovin proti bolečini, lahko vodi do trajne poškodbe ledvic s tveganjem za odpoved ledvic. To tveganje je lahko večje v primeru fizične aktivnosti, povezane z izgubo soli in dehidracijo. Zato se je potrebno temu izogibati.

Pri bolnikih z avtoimunskimi boleznimi (kot je sistemski eritematozni lupus, mešane bolezni vezivnega tkiva) so med zdravljenjem z ibuprofenom opazili nekaj primerov s simptomi aseptičnega meningitisa, kot so trd vrat, glavobol, navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura ali dezorientacija.

Ibuprofen lahko začasno zavre agregacijo trombocitov in tako podaljša čas krvavitve. Zato je potrebno bolnike z motnjami koagulacije in bolnike, ki se zdravijo z antikoagulantmi, skrbno spremljati.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja z ibuprofenom je potrebno redno spremljati jetrno in ledvično funkcijo, kot tudi krvno sliko, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem.

Potrebno se je izogibati uživanju alkohola, ker lahko potencira neželene učinke NSAID, še posebno če se kažejo v prebavilih ali osrednjem živčnem sistemu.

Bolniki, ki se zdravijo z ibuprofenom, morajo poročati svojemu zdravniku o znakih in simptomih, kot so gastrointestinalne razjede ali krvavitve, zamegljen vid ali drugi očesni simptomi, izpuščaji na koži, povečanje telesne mase ali edemi.

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Učinek je reverzibilen po prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

**Informacije, povezane s pomožnimi snovmi**

To zdravilo vsebuje 2222 mg saharoze na odmerek. To je potrebno upoštevati pri bolnikih s sladkorno boleznijo. Bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so fruktozna intoleranca, malabsorpcija glukoze/galaktoze ali pomanjkanje saharozne-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 131 mg natrija na vrečico, kar je enako 6,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

<b>Sočasna uporaba ibuprofena z:</b>	<b>Možni učinki:</b>
Drugi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2	Zaradi sinergističnega učinka lahko sočasna uporaba različnih NSAID poveča tveganje za gastrointestinalne razjede in krvavitve. Zato se je sočasnemu jemanju ibuprofena z drugimi NSAID potrebno izogibati (glejte poglavje 4.4).
Srčni glikozidi (digoksin)	NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerularno filtracijo in povišajo raven srčnih glikozidov v plazmi. Priporočeno je spremljanje ravni digoksina v plazmi.
Kortikosteroidi	Povečano tveganje za gastrointestinalne razjede ali krvavitve (glejte poglavje 4.4).
Antikoagulanti	NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov, kot sta varfarin ali heparin (glejte poglavje 4.4). V primeru sočasnega zdravljenja je priporočeno redno spremljanje stopnje koagulacije.
Zaviralci agregacije trombocitov (npr. klopidogrel in tiklopidin)	Povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
Acetilsalicilna kislina	Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov. Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).
Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)	Povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
Litij	Sočasna uporaba ibuprofena z litijevimi pripravki lahko poviša nivo teh zdravil v plazmi. Potrebno je preverjanje nivoja litija v plazmi.
Tiklopidin	NSAID se ne smejo kombinirati s tiklopidinom zaradi tveganja za aditivni učinek na zaviranje funkcije trombocitov.
Diuretiki, ki varčujejo s kalijem	Sočasna uporaba lahko povzroči hiperkaliemijo (priporočeno je preverjanje ravni kalija v plazmi).
Kaptopril	Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen nasprotuje učinku kaptoprila na povečano izločanje natrija.

Antihipertenzivi (diuretiki, zaviralci ACE, antagonisti angiotenzina II)	Diuretiki in zaviralci ACE lahko povečajo nefrotoksičnost NSAID. NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in antihipertenzivov, vključno z zaviralci ACE in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko pride do dodatne okvare ledvične funkcije in celo do akutne odpovedi ledvic med sočasno uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II in zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo. To je ponavadi reverzibilno. Tako kombinacijo je zato treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnikom je potrebno naročiti, naj pijejo dovolj tekočine in redno preverjati delovanje ledvic takoj po uvedbi kombiniranega zdravljenja. Sočasna uporaba ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali zaviralcev ACE lahko vodi v hiperkaliemijo. Potrebno je skrbno spremljanje nivoja kalija.
Metotreksat	NSAID zavirajo tubularno sekrecijo metotreksata in pojavijo se lahko določene presnovne interakcije, ki vodijo do zmanjšane očistka metotreksata. Vnos ibuprofena 24 ur pred ali po vnosu metotreksata lahko vodi v povečanje koncentracije metotreksata in povečanje njegovih toksičnih učinkov. Zato se je sočasni uporabi NSAID in velikih odmerkov metotreksata potrebno izogniti. Upoštevati je potrebno tudi možno tveganje za interakcije z majhnimi odmerki metotreksata, še posebno pri bolnikih z okvaro ledvic. Pri kombiniranem zdravljenju je potrebno spremljati ledvično funkcijo.
Ciklosporin	Tveganje za poškodbo ledvic zaradi ciklosporina je večje zaradi sočasne uporabe določenih NSAID. Tega učinka ni mogoče izključiti za kombinacijo ciklosporina in ibuprofena.
Takrolimus	Povečanje tveganja za nefrotoksičnost.
Zidovudin	Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo zidovudin in ibuprofen. Lahko obstaja povečano tveganje za hematotoksičnost med sočasno uporabo zidovudina in NSAID. Priporočljiv je pregled krvne slike 1 - 2 tedna po začetku sočasnega zdravljenja.
Kinolonski antibiotiki	Podatki na živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane s kinolonskimi antibiotiki. Bolniki, ki sočasno jemljejo NSAID in kinolone, imajo lahko večje tveganje za pojav konvulzij.
Zaviralci CYP2C9 (npr. vorikonazol ali flukonazol)	Sočasna uporaba ibuprofena z zaviralci CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili za približno 80 do 100% večjo izpostavljenost S(+) ibuprofenu. Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP2C9 pride v poštev zmanjšanje odmerka ibuprofena, zlasti če so veliki odmerki ibuprofena uporabljeni z vorikonazolom ali flukonazolom.
Sulfonilsečnine	NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin. V primeru sočasnega zdravljenja je priporočeno spremljanje nivoja glukoze v krvi.
Holestiramin	Sočasna uporaba ibuprofena in holestiramina upočasni in zmanjša (za 25 %) absorpcijo ibuprofena. Ti zdravili je zato treba uporabiti v presledku najmanj 2 ur.

Aminoglikozidi	NSAID lahko upočasnijo izločanje aminoglikozidov in povečajo njihovo toksičnost.
Zeliščni izvlečki	<i>Ginko biloba</i> lahko poveča tveganje za krvavitve pri uporabi NSAID.
Alkohol	Uporabi ibuprofena pri posameznikih, ki kronično uživajo alkohol (14 – 20 pijač na teden ali več) se je potrebno izogniti zaradi povečanega tveganja za resne gastrointestinalne neželene učinke, vključno s krvavitvami.
Mifepriston	Če se NSAID uporabi v 8 – 12 dneh po vnosu mifepristona, lahko zmanjšajo učinek mifepristona.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo za manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zdravilo Brufen Gran ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo Brufen Gran uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim bolj kratkotrajno.

V tretjem trimesečju lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjim zaprtjem duktusa arteriozusa in pljučno hipertenzijo),
- okvarjeno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem.

Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:

- podaljšan čas krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Zato je zdravilo Brufen Gran v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

##### Dojenje

Ibuprofen se izloča v materino mleko, toda med kratkotrajnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki tveganje vpliva na dojenčka ni verjetno. Če pa je predpisano dolgotrajnejše zdravljenje, pride v poštev zgodnje prenehanje dojenja.

##### Plodnost

Uporaba ibuprofena lahko zmanjša plodnost, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o ukinitvi ibuprofena (glejte poglavje 4.4).



#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ibuprofen v splošnem nima neželenih učinkov na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa se lahko pri velikih odmerkih pojavijo neželeni učinki, kot so utrujenost, somnolenca, vrtoglavica (pogosto) in motnje vida (občasno), zato je lahko v posameznih primerih sposobnost vožnje ali upravljanja strojev motena. Ta učinek lahko poveča sočasna uporaba alkohola.

#### 4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši opaženi neželeni učinki so po naravi gastrointestinalni. Pojavijo se lahko želodčne razjede, perforacije ali gastrointestinalne krvavitve, včasih smrtne, zlasti pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, abdominalni bolečini, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so opazili gastritis.

Ob jemanju zdravila Brufen Gran šumeča zrnca se lahko pojavi prehodni pekoč občutek v ustih ali grlu.

Neželeni učinki so večinoma odvisni od odmerka. Zlasti tveganje za pojav gastrointestinalnih krvavitev je odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja. Za druge dejavnike tveganja glejte poglavje 4.4.

- *Bolezni imunskega sistema*

Po zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Te so lahko sestavljene iz (a) nespecifičnih alergijskih reakcij in anafilakse, (b) reaktivnosti dihal, ki vključuje astmo, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispnejo ali (c) raznih kožnih bolezni, vključno z izpuščaji različnih tipov, srbenjem, urtikarijo, purpuro, angioedemom in, zelo redko, multiformnim eritemom in buloznimi dermatozami (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo).

- *Infekcijske in parazitske bolezni*

Opisano je bilo poslabšanje vnetij, povezanih z okužbo (npr. razvoj nekrotizirajočega fascitisa), ki je sovpadalo z uporabo NSAID. Če se pojavijo znaki okužbe ali se poslabšajo med uporabo zdravila Brufen Gran, je priporočljivo, da gre bolnik brez odlašanja k zdravniku.

V izjemnih primerih se lahko med okužbo z noricami pojavijo zapleti hudih okužb kože in mehkega tkiva (glejte poglavje 4.4).

- *Srčne in žilne bolezni*

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemih, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Neželeni učinki, ki so vsaj potencialno povezani z ibuprofenom, so prikazani z razvrstitvijo pogostnosti in organskem sistemu po MedDRA. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznanana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkih ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Rinitis
	Redki	Aseptični meningitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	Levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija in hemolitična anemija. Prvi simptomi ali znaki lahko vključujejo: povišano telesno temperaturo, vneto grlo, površinske razjede v ustih, simptome podobne gripi, hudo izčrpanost, nepojasnjene krvavitve in modrice.
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivostne reakcije, kot so urtikarija, srbenje, purpura in kožni eksantem, kot tudi napadi astme (včasih s hipotenzijo).
	Redki	Hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi lahko vključujejo: edem obraza, otekanje jezika, otekanje v grlu z zožanjem dihalnih poti, dispnejo, tahikardijo, padec krvnega tlaka do življenje ogrožujočega šoka. Sindrom lupus eritematozus
Psihiatrične motnje	Občasni	Anksioznost
	Redki	Depresija, stanje zmedenosti, halucinacije
Bolezni živčevja	Pogosti	Glavobol, somnolenca, agitacija, omotica, nespečnost, vzdraženost
	Občasni	Parestezija
	Redki	Optični nevritis
Očesne bolezni	Občasni	Motnje vida
	Redki	Toksična optična nevropatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	Vrtoglavica
	Občasni	Okvara sluha
	Zelo redki	Tinitus
Srčne bolezni	Zelo redki	Palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt, akutni pljučni edem, edem

Žilne bolezni	Zelo redki	Hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni	Astma, bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti	Dispepsija, driska, navzea, bruhanje, abdominalna bolečina, flatulenca, zaprtje, melena, hematemeza, krvavitev v prebavilih
	Občasni	Gastritis, razjede na dvanajstniku, razjede v želodcu, razjede v ustih, perforacija v prebavilih
	Zelo redki	Ezofagitis, pankreatitis, intestinalne strikture
	Neznana pogostnost	Poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	Hepatitis, zlatenica, nenormalno delovanje jeter
	Redki	Poškodba jeter
	Zelo redki	Odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	Izpuščaj
	Občasni	Urtikarija, srbenje, purpura, angioedem, fotosenzibilnostne reakcije
	Zelo redki	Bulozne dermatoze, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom, ekfoliativni dermatitis, alopecija, nekrotizirajoči fascitis
	Neznana pogostnost	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil	Občasni	Tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom in odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, papilarna nekroza (zlasti pri dolgotrajni uporabi, povezani s povišano ravnjo sečnine v serumu)
Splošne težave in spremembe na msetu aplikacije	Pogosti	Utrujenost
	Redki	Edem

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0) 8 2000 500  
Faks: +386 (0) 8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### *Simptomi*

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembne količine NSAID, se pojavijo le navzea, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha ali bolj redko, driska. Lahko se pojavijo tudi tinitus, glavobol, omotica, vrtoglavica in krvavitve v prebavilih. Pri resnejših zastrupitvah je toksičnost opazna v osrednjem živčnem sistemu in se kaže kot zaspanost, občasno vzdraženost in dezorientacija ali koma. Občasno se pri bolnikih razvijejo konvulzije. Pri otrocih se lahko pojavijo tudi mioklonični krči. Pri resnih zastrupitvah se lahko pojavi metabolična acidoza in protrombinski čas/INR se lahko podaljša, verjetno zaradi delovanja krožečih faktorjev strjevanja krvi. Lahko se pojavi akutna odpoved ledvic, poškodba jeter, hipotenzija, depresija dihanja in cianoza. Pri astmatikih je možno poslabšanje astme.

##### *Zdravljenje*

Zdravljenje naj bo simptomatsko in podporno in naj vključuje vzdrževanje prostih dihalnih poti ter spremljanje srčnih in življenjskih znakov, dokler ni stanje stabilno. Praznenje želodca ali peroralno zaužitje aktivnega oglja je indicirano, če pride bolnik po pomoč v prvi uri po zaužitju več kot 400 mg na kg telesne mase. Če je bilo zdravilo Brufen Gran že absorbirano, je treba uporabljati alkalne snovi, da se vzpodbudi izločanje kislega ibuprofena v urin. Če so konvulzije pogoste ali podaljšane, jih je potrebno zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Drugi ukrepi so indicirani glede na bolnikovo klinično stanje. Za astmo je potrebno dati bronhodilatatorje. Specifičen protistrup ni na voljo.

Ledvično in jetrno funkcijo je potrebno redno spremljati.

Bolnike je treba opazovati najmanj štiri ure po zaužitju potencialno toksičnih količin.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; derivati propionske kisline.

Oznaka ATC: M01AE01

#### Mehanizem delovanja

Ibuprofen je nesteroidna protivnetna učinkovina (NSAID), ki ima protivnetni, analgetični in antipiretični učinek. Živalski modeli za bolečino in vnetje kažejo, da ibuprofen učinkovito zavira sintezo prostaglandinov. Pri ljudeh ibuprofen zmanjšuje bolečino, ki lahko nastane zaradi vnetja ali je z njim povezana, otekanje in povišano telesno temperaturo. Ibuprofen kaže zaviralen učinek na sintezo prostaglandinov z zaviranjem aktivnosti ciklooksigenaze. Poleg tega ima ibuprofen zaviralen učinek na z ADP (adenozin difosfat) ali s kolagenom stimulirano agregacijo trombocitov.

#### Farmakodinamični učinki

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije so pokazale, da se je pri jemanju posameznih odmerkov 400 mg ibuprofena 8 h ali manj pred odmerjanjem acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg) ali do 30 min po njem, zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastanek tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 4.5).

Ibuprofen zavira sintezo prostaglandinov v maternici in s tem zmanjšuje znotrajmaternični pritisk med počitkom in aktivnostjo, periodične kontrakcije maternice in količino prostaglandinov, ki se sproščajo v obtok. Te spremembe bi lahko razložile lajšanje menstrualne bolečine. Ibuprofen zavre ledvično sintezo prostaglandinov, kar pri bolnikih s tveganjem lahko vodi v insuficienco ledvic, zastajanje tekočine in srčno popuščanje (glejte poglavje 4.3).

Prostaglandini so povezani z ovulacijo in uporaba zdravil, ki zavirajo sintezo prostaglandinov, lahko zato vpliva na plodnost pri ženskah (glejte poglavja 4.4, 4.6 in 5.3).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Ibuprofen se hitro absorbira iz prebavil in njegova biološka uporabnost je 80 – 90 %. Največja koncentracija v serumu se pojavi 1,7 ure (mediana vrednost) po uporabi ibuprofena na tešče. Če je ibuprofen uporabljen s hrano, je največja koncentracija v serumu manjša za 34 % in je dosežena približno 2 uri kasneje, kot če je zdravilo zaužito na prazen želodec. Hrana nima izrazitega vpliva na celotno biološko uporabnost.

### Porazdelitev

Ibuprofen je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (99 %). Volumen porazdelitve ibuprofena je majhen in znaša pri odraslih približno 0,12 – 0,2 l/kg.

### Biotransformacija

Ibuprofen se v jetrih s citokromom P450 (predvsem s CYP2C9) hitro presnovi v dva primarna neaktivna presnovka, 2-hidroksiibuprofen in 3-karboksiibuprofen. Po peroralni uporabi zdravila se malenkost manj kot 90 % peroralnega odmerka ibuprofena pojavi v urinu v obliki oksidacijskih presnovkov in njihovih glukuronskih konjugatov. Zelo malo ibuprofena se nespremenjenega izloči z urinom.

### Izločanje

Izločanje skozi ledvice je hitro in popolno. Razpolovni čas izločanja je približno 2 uri. Izločanje ibuprofena je skoraj popolno v 24 urah po zadnjem odmerku.

### *Posebne populacije*

#### *Starejši*

Če ni okvare ledvic, se farmakokinetične značilnosti in izločanje z urinom med mladimi in starejšimi razlikujejo le malo in klinično nepomembno.

#### *Otroci*

Sistemska izpostavljenost ibuprofenu je – po korekciji terapevtskega odmerka na telesno maso (5 mg/kg do 10 mg/kg telesne mase) – pri otrocih, starih 1 leto ali več, po vsem sodeč podobna kot pri odraslih.

Otroci, stari od 3 mesece do 2,5 leta, so imeli večji volumen porazdelitve (l/kg) in očistek (l/kg/h) ibuprofena kot otroci, stari od > 2,5 leta do 12 let.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami poročali o višji ravni nevezanega (S)-ibuprofena, višji AUC vrednosti (S)-ibuprofena in večjem enantiomernem razmerju AUC (S/R).

Pri bolnikih v končni fazi ledvične bolezni, ki so na dializi, je bil povprečni prosti delež ibuprofena približno 3 %, pri zdravih prostovoljcih pa približno 1 %. Huda okvara delovanja ledvic lahko povzroči kopičenje presnovkov ibuprofena. Pomen tega učinka ni znan. Presnovki se lahko odstranijo s hemodializo (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

#### *Okvara jeter*

Alkoholna bolezen jeter z blago do zmerno okvaro jeter ni bistveno spremenila farmakokinetičnih parametrov.

Pri bolnikih s cirozo in zmerno okvaro jeter (točke po Child Pugh-u: 6 – 10), ki so dobivali racemni ibuprofen, so opazili v povprečju 2-kratno podaljšanje razpolovnega časa in enantiomerno razmerje AUC (S/R) je bilo bistveno manjše kot pri zdravih kontrolnih osebah. To kaže na okvarjeno presnovno inverzijo (R)-ibuprofena v aktivni (S)-enantiomer (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Kot uveljavljeno in široko uporabljano zdravilo, je predklinična varnost ibuprofena dobro dokumentirana.

Subkronična in kronična toksičnost ibuprofena je bila večinoma dokazana na živalskih testih, kot na primer poškodbe želodčnega trakta in razjede.

*In vitro* in *in vivo* testi niso pokazali klinično pomembnih znakov mutagenosti ibuprofena. Poleg tega niso opazili karcinogenih učinkov pri miših in podganah.

Ibuprofen zavira ovulacijo pri kuncih in moti implantacijo pri različnih živalskih vrstah (kunec, podgana in miš). V testih sposobnosti razmnoževanja, izvedenih na podganah in kuncih, je ibuprofen prehajal skozi placento. Ob uporabi toksičnih odmerkov za breje samice so se malformacije pojavile pogosteje (npr. okvare ventrikularnega septuma).

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni natrijev karbonat  
premreženi natrijev karmelozat  
jabolčna kislina  
mikrokristalna celuloza  
natrijev saharinat  
natrijev hidrogenkarbonat  
saharoza  
povidon  
aroma pomaranče  
natrijev lavrilsulfat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vrečica iz papirne/polietilenske/aluminijeve folije in poletilenskega laminata.

Velikosti pakiranja: 12, 15, 20, 30 ali 40 vrečic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7 IMETNIK DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Mylan IRE Healthcare Limited  
35/36 Grange Parade  
Baldoyle, Industrial Estate  
Dublin 13  
Irska

### **8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/00312/001-005

### **9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22.7.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 12.6.2018

### **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 2. 2021