

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 200 mg ibuprofena.

Ena vrečica vsebuje 1111 mg saharoze in 66 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

šumeča zrnca

bela zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za simptomatsko lajšanje blagih do zmernih bolečin, kot so glavobol, menstrualna bolečina, zobobol in povišana telesna temperatura ter bolečina pri navadnem prehladu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samo za peroralno in kratkoročno uporabo.

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

Odmerek ibuprofena je odvisen od bolnikove starosti in telesne mase. Največji enkratni dnevni odmerek za odrasle in mladostnike ne sme preseči 400 mg ibuprofena. Več kot 400 mg naenkrat ne da boljšega analgetičnega učinka.

Odrasel bolnik se mora posvetovati z zdravnikom, če simptomi ne izginejo ali se celo poslabšajo ali če je zdravilo Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca potrebno jemati več kot 3 dni v primeru povišane telesne temperature in 5 dni v primeru bolečine.

Primerno za odrasle in otroke nad 30 kg (starejše od 8 let).

Odrasli in mladostniki ≥ 40 kg:

Začetni odmerek je 200 mg ali 400 mg ibuprofena. Če je potrebno, se lahko vzame dodatne odmerke – 1 ali 2 vrečici (200 mg do 400 mg ibuprofena).

Presledek med odmerki naj bo vsaj 4 ure. Skupni odmerek v 24 urah ne sme preseči 1200 mg ibuprofena.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Telesna masa	Posamični odmerek v številu vrečic	Največji dnevni odmerek v številu vrečic
≥ 40 kg Mladostniki, odrasli in starejši bolniki	1 do 2 vrečici (ustreza 200 mg do 400 mg ibuprofena)	6 vrečic (ustreza 1200 mg ibuprofena)

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

Otroci ≥ 30 kg (starejši od 8 let)

Zdravilo Brufen Gran šumeča zrnca se lahko uporablja samo pri otrocih s telesno maso vsaj 30 kg. Največji skupni dnevni odmerek ibuprofena je 20 mg na kg telesne mase, razdeljen v 3 posamične odmerke, z odmernim intervalom 6 do 8 ur. Največjega priporočenega dnevnega odmerka se ne sme preseči. Skupni odmerek 600 mg ibuprofena se ne sme preseči v 24 urnem obdobju.

Za zdravilo Brufen Gran šumeča zrnca pri otrocih veljajo naslednja navodila glede odmerjanja:

Telesna masa	Posamični odmerek v številu vrečic	Največji dnevni odmerek v številu vrečic
Otroci 30 kg – 39 kg (8 – 12 let)	1 (ustreza 200 mg ibuprofena)	3 (ustreza 600 mg ibuprofena)

Če je pri otrocih to zdravilo potrebno več kot 3 dni ali če se simptomi poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Bolniki z občutljivim želodcem naj vzamejo zdravilo Brufen Gran šumeča zrnca skupaj s hrano. Če se ga vzame kmalu po jedi, je lahko začetek delovanja zdravila zakasnen. Če se to zgodi, se ne sme vzeti več zdravila Brufen Gran šumeča zrnca, kot je priporočeno v poglavju 4.2 (odmerjanje) ali šele, ko je pretekel ustrezen čas do naslednjega odmerka.

Zdravilo Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca ni primerno za uporabo pri otrocih pod 8. letom starosti ali s telesno maso pod 30 kg.

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4) je priporočljivo starejše bolnike posebno skrbno spremljati.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic ni potrebno prilagajanje odmerka (bolniki s hudo okvaro ledvic, glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja jeter ni potrebno prilagajanje odmerka (bolniki s hudo okvaro jeter, glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Da bi dosegli čim 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 približno 125 ml vode, pomešajte in izpijte takoj, ko se šumenje poleže. Vsebina vrečice se ne more deliti na več odmerkov. Porabiti je potrebno celotno vsebino vrečice. Lahko se pojavi prehodni pekoč občutek v ustih ali grlu pri uporabi zdravila Brufen Gran šumeča zrnca; zagotovite, da so zrnca raztopljena v dovolj vode.

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Aktivna ponavljajoča se razjeda na želodcu/krvavitev ali anamneza ponavljajočih se razjed na želodcu/krvavitev (dva ali več jasnih pojavov dokazane razjede ali krvavitve).

Anamneza gastrointestinalne krvavitve ali perforacije v povezavi s predhodnim zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID).

Ibuprofena ne smejo dobiti bolniki, ki so se jim že kdaj prej pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, astma, koprivnica, angioedem ali rinitis) po jemanju ibuprofena, acetilsalicilne kisline ali drugih NSAID.

Huda odpoved jeter.

Hudo srčno popuščanje (stopnje IV po NYHA) ali koronarna srčna bolezen.

Huda odpoved ledvic (glomerularna filtracija manj kot 30 ml/min).

Stanja, povezana z večjo nagnjenostjo h krvavitvam, ali aktivna krvavitev.

Huda dehidracija (zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine).

Dishematopoeza neznanega izvora.

Tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z naslednjimi stanji, ki se lahko poslabšajo:

- Sistemski lupus eritematosus ali mešane bolezni vezivnega tkiva – povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte spodaj in poglavje 4.8).
- Bolezni prebavil in kronične vnetne bolezni črevesa (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) (glejte poglavje 4.8).
- Okvara ledvic (glejte poglavje 4.3 in 4.8).
- Okvara jeter (glejte poglavje 4.3 in 4.8).
- Takoj po večjem kirurškem posegu.
- Motnje hematopoeze.
- Motnje v koagulaciji krvi.
- Pri bolnikih s hipertenzijo in/ali srčno okvaro, saj se lahko poslabša delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3 in 4.8).
- Pri bolnikih, ki so preobčutljivi ali imajo alergične reakcije, ker se jim lahko poveča tveganje za preobčutljivostne reakcije ob uporabi zdravila Brufen Gran šumeča zrnca.
- Pri bolnikih, ki imajo seneni nahod, nosne polipe ali kronične obstruktivne respiratorne bolezni, saj obstaja povečano tveganje za pojav alergijskih reakcij pri teh bolnikih. Lahko se pojavijo napadi astme (tako imenovana analgetična astma), Quincke-jev edem ali urtikarija.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Tako kot drugi NSAID lahko tudi ibuprofen prikrije znake okužbe.

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

Sočasni uporabi ibuprofena z NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je potrebno izogibati zaradi možnosti za aditivni učinek (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca vsebuje 2,9 mmol (66 mg) natrija na vrečico. To je potrebno upoštevati pri bolnikih, ki so na nadzorovani dieti z manj natrija.

Zdravilo Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca vsebuje 1111 mg saharoze na vrečico. 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.

Starejši bolniki

Starejši bolniki imajo med zdravljenjem z NSAID večje tveganje za neželene učinke, zlasti za gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko smrtne.

Učinki na srce in ožilje

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

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

Bolnike 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, kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

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.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

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, 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 ibuprofenom prekiniti.

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo gastrointestinalnih bolezni, npr. ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni, ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Učinki na ledvice

Ibuprofen lahko povzroči zastajanje natrija, kalija in tekočine pri bolnikih, ki predhodno niso imeli bolezni ledvic, zaradi njegovega učinka na ledvično perfuzijo. To lahko povzroči edeme ali celo vodi do insuficience srca ali hipertenzije pri bolnikih s predispozicijo.

Kot pri drugih NSAID je podaljšano dajanje ibuprofena pri živalih vodilo do ledvične papilarne nekroze in drugih patoloških sprememb ledvic. Pri ljudeh so poročali o akutnem intersticijskem nefritisu s hematurijo, proteinurijo in občasno o nefrotskem sindromu. Opazili so tudi primere toksičnosti za ledvice pri bolnikih, pri katerih igrajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju ledvične perfuzije. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastanka prostaglandinov in, sekundarno, zmanjšanje krvnega pretoka skozi ledvice, kar lahko povzroči očitno dekompenzacijo ledvic. Bolniki z največjim tveganjem za ta učinek so tisti z okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, okvaro jeter, tisti, ki jemljejo diuretike in zaviralce angiotenzinske konvertaze, ter starejši bolniki. Večinoma sledi prekinitev zdravljenja z NSAID, dokler bolnik ne okreva do stanja pred zdravljenjem.

Pri dehidriranih bolnikih je potrebna previdnost, še posebno pri otrocih in starejših bolnikih. Pri dehidriranih otrocih, mladostnikih in starejših bolnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

Na splošno lahko jemanje zdravil proti bolečini iz navade, zlasti kombinacija več zdravilnih učinkovin proti bolečini, vodi do trajne poškodbe ledvic s tveganjem za ledvično odpoved (analgetična nefropatija). Tveganje je lahko večje ob fizičnih naporih z izgubo soli in dehidracijo. Zato se je temu potrebno izogibati.

Dihalne motnje

Pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, kronični rinitis, sinusitis, nosne polipe, adenoide ali alergijske bolezni, lahko NSAID sprožijo bronhospazem, urtikarijo ali angioedem, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost ob jemanju ibuprofena.

Dermatološki učinki

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 ibuprofenom je treba prekiniti ob prvih znakih izpuščaja na koži, spremembah na sluznici ali drugih znakov preobčutljivosti.

Izjemoma so lahko vzrok za hude kožne okužbe in okužbe mehkega tkiva norice. Do danes ne moremo izključiti vloge NSAID pri poslabšanju teh okužb. Zato se je priporočljivo izogibati uporabi zdravila Brufen Gran šumeča zrnca v primeru noric.

Alergijske reakcije

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Redko so opazili hude akutne preobčutljivostne reakcije (na primer anafilaktični šok). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju zdravila Brufen Gran šumeča zrnca je potrebno zdravljenje prekiniti. Potrebno je opraviti specialistični pregled glede na simptome. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so imeli preobčutljivostne ali alergijske reakcije na druge snovi, saj pri njih lahko obstaja povečano tveganje za preobčutljivostne reakcije, ki se lahko pojavijo po zdravlilu Brufen Gran šumeča zrnca.

Druga opozorila

Ibuprofen, učinkovina v zdravilu Brufen Gran šumeča zrnca, lahko začasno zavre delovanje trombocitov (agregacija trombocitov) in podaljša čas krvavitve. Zato je priporočljivo skrbno spremljati bolnike z motnjami v koagulaciji ali na koagulantnem zdravljenju.

Pri dolgotrajni uporabi zdravila Brufen Gran šumeča zrnca je potrebno redno preverjanje jetrnih vrednosti, ledvične funkcije, kot tudi krvne slike.

Med zdravljenjem z ibuprofenom so pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot sta sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva) opazili nekaj primerov s simptomi aseptičnega meningitisa, kot so trd vrat, glavobol, navzea, bruhanje, povišana telesna temperatura ali dezorientiranost.

Pri dolgotrajni uporabi zdravil proti bolečini se lahko pojavi glavobol, ki se ne sme zdraviti z večjimi odmerki zdravila.

Ob sočasnem pitju alkohola z NSAID, se lahko poveča možnost za neželene učinke, ki so značilni za zdravilno učinkovino, še posebno za tiste, ki zadevajo prebavila ali osrednji živčni sistem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki se zdravijo s katerim koli od naslednjih zdravil, ker so pri nekaterih bolnikih poročali o interakcijah:

Sočasna uporaba inuprofena z:	Možni učinki:
Diuretiki, zaviralci ACE, blokatorji beta-receptorjev in antagonisti angiotenzina II	NSAID lahko zmanjšajo učinek teh zdravil. Diuretiki in zaviralci ACE lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko pride do dodatne okvare delovanja ledvic in celo do akutne odpovedi ledvic med sočasno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev-beta ali antagonistov angiotenzina II in zdravili, 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 in nato periodično. Sočasna uporaba ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali zaviralcev ACE lahko vodi do hiperkaliemije. Potrebno je skrbno nadziranje ravni kalija.
Digoksin	NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerularno filtracijo in povečajo raven srčnih glikozidov (npr. digoksina) v plazmi. Sočasna uporaba zdravila Brufen Gran šumeča zrnca s pripravki digoksina lahko poviša nivo teh zdravil v plazmi. Priporočeno je spremljanje digoksina v plazmi, če se uporablja več kot 4 dni.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Litij	Sočasna uporaba zdravila Brufen Gran šumeča zrnca z litijevimi pripravki lahko poviša nivo teh zdravil v plazmi. Potrebno je preverjanje nivoja litija v plazmi, če se uporablja več kot 4 dni.
Metotreksat	NSAID zavirajo tubularno sekrecijo metotreksata in pojavijo se lahko določene metabolične 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 treba sočasni uporabi NSAID in velikim odmerkom metotreksata izogibati. Treba je upoštevati tudi potencialno tveganje za medsebojno delovanje pri zdravljenju z majhnimi odmerki metotreksata, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri kombiniranem zdravljenju je treba nadzirati delovanje ledvic.
Ciklosporin	Tveganje za poškodbo ledvic zaradi ciklosporina je večje zaradi sočasne uporabe določenih NSAID. Tega učinka ni mogoče izključiti za kombinacijo ciklosporina in ibuprofena.
Mifepriston	Teoretično se lahko pojavi zmanjšanje učinkovitosti zdravila zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino. Omejeni dokazi kažejo, da sočasna uporaba NSAID na dan uporabe prostaglandinov ne vpliva na učinek mifepristona ali prostaglandina na zorenje materničnega vratu ali kontraktilnost maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti prekinitve nosečnosti z zdravili.
Kortikosteroidi	Zdravilo Brufen Gran šumeča zrnca je potrebno uporabljati previdno v kombinaciji s kortikosteroidi, ker se lahko poveča tveganje za neželene učinke, še posebno prebavil (gastrointestinalne razjede ali krvavitve) (glejte poglavje 4.3 in 4.4).
Antikoagulanti	NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4). V primeru sočasnega zdravljenja je priporočljivo nadziranje koagulacijskega stanja.
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).
Sulfonilsečnine	Obstajajo redka poročila hipoglikemije pri bolnikih, ki jemljejo zdravila s sulfonilsečnino sočasno z ibuprofenom. Priporočljivo je nadzirati vrednosti glukoze v krvi kot preventivni ukrep pri sočasni uporabi.
Zidovudin	Povečano tveganje za hematološko toksičnost med sočasno uporabo zidovudina in NSAID. Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

	zidovudin in ibuprofen. Priporočljiv je pregled krvne slike 1 – 2 tedna po začetku sočasnega zdravljenja.
Drugi NSAID vključno s salicilati in 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).
Aminoglikozidi	NSAID lahko upočasni izločanje aminoglikozidov.
Holestiramin	Sočasna uporaba ibuprofena in holestiramina lahko zmanjša absorpcijo ibuprofena v prebavilih. Klinična pomembnost ni znana. Zdravili je treba vzeti z vsaj dve-urnim razmikom.
Takrolimus	Tveganje za nefrotoksičnost je večje, če se ti dve zdravili jemlje sočasno.
Antitrombotiki (npr. klopidogrel, tiklopidin)	Povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4). NSAID se ne sme kombinirati s tiklopidinom zaradi tveganja za aditivni učinek pri zaviranju delovanja trombocitov.
Selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)	Povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
Zeliščni izvlečki	Ginko biloba lahko poveča tveganje za krvavitve pri uporabi NSAID.
Kinolonski antibiotiki	Podatki na živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane z kinolonskimi antibiotiki. Bolniki, ki sočasno jemljejo NSAID in kinolone, imajo lahko večje tveganje za pojav konvulzij.
Zaviralci CYP2C9	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.
Fenitoin	Sočasna uporaba zdravila Brufen Gran šumeča zrnca s fenitoinom lahko poveča serumski nivo teh zdravil. Kontrola fenitoina v serumu praviloma ni potrebna ob pravilni uporabi (po največ 4 dneh).
Probenecid in sulfinpirazon	Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon lahko upočasni izločanje ibuprofena.
Diuretiki, ki varčujejo s kalijem	Sočasna uporaba zdravila Brufen Gran šumeča zrnca in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko povzroči hiperkaliemijo (priporočeno je preverjanje kalija v plazmi)
Alkohol	Uporabi ibuprofena pri posameznikih s kroničnim uživanjem alkohola (14 – 20 pijač/teden ali več) se je treba izogibati zaradi povečanega tveganja za pomembne neželene učinke na prebavilih, vključno s krvavitvami.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Uporaba ibuprofena lahko vpliva na plodnost in ni priporočljiva pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo, ali, ki so v postopku preiskave glede neplodnosti, je treba premisliti o ukinitvi ibuprofena (glejte poglavje 4.4).

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. 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 v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zdravila 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),
- moteno 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 nizkih 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.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ob jemanju NSAID se lahko pojavijo neželeni učinki kot so vrtoglavica, omotica, utrujenost in motnje vida. Če je tako, naj bolniki ne vozijo ali upravljajo strojev. 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 navzeji, 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.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Neželjeni učinki so večinoma odvisni od odmerka. Zlasti tveganje za pojav krvavitve v prebavilih je odvisno od velikosti odmerka in trajanja zdravljenja. Za druge znane dejavnike tveganja glejte poglavje 4.4.

Preobčutljivost:

Po uporabi NSAID so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. To so lahko (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksija, (b) reaktivnost dihal, ki zajema astmo, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispneja ali (c) izbrane kožne bolezni, vključno z izpuščaji različnih tipov, pruritus, urtikarija, purpura, angioedem in redkeje eksfoliativne in bulozne dermatoze (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in eritemo multiforme).

Opisano je bilo poslabšanje vnetij, odvisnih od okužb (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), ki je sovpadalo z uporabo NSAID. Če se med uporabo zdravila Brufen Gran pojavijo ali poslabšajo znaki okužbe, se bolniku priporoča, da gre brez odlašanja k zdravniku.

Izjemoma se lahko med okužbo z noricami pojavijo resni infekcijski zapleti na koži in mehkih tkivih.

Neželjeni dogodki, 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 neznan pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželjeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	rinitis
	redki	aseptični meningitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, aplastična in hemolitična anemija Prvi znaki so: povišana telesna temperatura, vneto grlo, površinske razjede v ustih, simptomi podobni gripi, huda izčrpanost, nerazložljive krvavitve in modrice.
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije, kot so urtikarija, srbenje, purpura in eksantem, kot tudi napadi astme (včasih s hipotenzijo)
	redki	hude preobčutljivostne reakcije Simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ali hud šok). sindrom eritematoznega lupusa
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, anksioznost
	redki	depresija, stanje zmedenosti, halucinacije
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, somnolenca, vrtoglavica, vznemirjenost, razdražljivost
	občasni	parestezije
	redki	optični nevritis
Očesne bolezni	občasni	okvara vida
	redki	toksična optična nevropatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	okvara sluha, tinitus, vrtoglavica

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

Srčne bolezni	zelo redki	srčno popuščanje, miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4), palpitacije, akutni pljučni edem
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma, bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	dispepsija, driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, flatulenca, zaprtost, melena, hematemeza, gastrointestinalna krvavitev
	občasni	gastritis, razjeda na dvanajstniku, razjeda na želodcu, razjeda v ustih, gastrointestinalna perforacija
	zelo redki	pankreatitis, ezofagitis, zožitve v črevesu
	neznana pogostnost	poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, zlatenica, nenormalna jetrna funkcija
	redki	poškodba jeter
	zelo redki	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	koprivnica, srbenje, purpura, angioedem, fotosenzibilnostna reakcija
	zelo redki	bulozne dermatoze, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom, ekfoliativni dermatitis, alopecija, nekrotizirajoči fasciitis
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil	občasni	tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom in ledvična odpoved Akutna ledvična odpoved, papilarna nekroza (zlasti pri dolgotrajni uporabi) povezana s povišano serumsko sečnino
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	redki	edemi

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap, glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje, pa tudi poslabšanje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni.

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

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

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
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost

Znaki in simptomi toksičnosti v splošnem niso bili opaženi pri odmerkih pod 100 mg/kg pri otrocih in odraslih. Vseeno je v nekaterih primerih potrebna podporno zdravljenje. Pri otrocih so opazili pojav znakov in simptomov toksičnosti po uporabi odmerkov, večjih od 400 mg/kg.

Simptomi

Večina bolnikov, ki zaužije prevelik odmerek ibuprofena, razvije simptome v 4 do 6 urah.

Najpogosteje poročani simptomi prevelikega odmerjanja vključujejo navzeo, bruhanje, bolečine v trebuhu, letargijo in omotico. Simptomi osrednjega živčnega sistema vključujejo glavobol, tinitus, vrtoglavico, krče in izgubo zavesti. Redko so poročali tudi o nistagmusu, metabolični acidozi, hipotermiji, učinkih na ledvice, gastrointestinalnih krvavitvah, komi, apneji in depresiji osrednjega živčnega sistema ter respiratornega sistema. Poročali so tudi o srčno-žilni toksičnosti, vključno s hipotenzijo, bradikardijo in tahikardijo. V primeru veliko prevelikih odmerkov je možna odpoved ledvic in poškodba jeter. Preveliki odmerki se običajno dobro prenašajo, če sočasno niso bila uporabljena druga zdravila.

Zdravljenje

Za zastrupitev z ibuprofenom ni specifičnega protistrupa. Če je zaužita količina v pretekli uri presegla 400 mg/kg, je priporočeno praznjenje želodca, čemur naj sledi skrbno spremljanje bolnika.

Bolnika je potrebno zdraviti simptomatsko. V roku ene ure po zaužitju je potrebno premisliti o uporabi aktivnega oglja. Pri odraslih je v roku ene ure po zaužitju življenjsko ogrožujoče količine zdravila smiselno premisliti tudi o izpiranju želodca.

Pogoste ali podaljšane konvulzije je potrebno zdraviti z diazepamom intravensko.

Za najnovejše informacije kontaktirajte lokalni center za zastrupitve.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

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

Oznaka ATC: M01AE01

Ibuprofen spada v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID). Pri konvencionalnih živalskih eksperimentalnih vnetnih modelih je pokazal učinek preko zavrtja sinteze prostaglandinov. Pri ljudeh ibuprofen zmanjšuje z vnetjem povezano bolečino, otekanje in povišano telesno temperaturo. Ibuprofen ima zaviralen učinek na sintezo prostaglandinov z zaviranjem aktivnosti ciklooksigenaze.

Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira z ADP in kolagenom inducirano agregacijo trombocitov.

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 intrauterini tlak med počitkom in aktivnostjo, periodične kontrakcije maternice in količino prostaglandinov, ki se sproščajo v obtok. Te spremembe bi lahko pojasnile zmanjšanje menstrualne bolečine. Ibuprofen zavira sintezo prostaglandinov v ledvicah, kar lahko vodi do nezadostnega delovanja ledvic, zadrževanja vode in srčnega popuščenja pri bolnikih s tveganjem (glejte poglavje 4.3).

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem vnosu se ibuprofen delno absorbira v želodcu in nato popolnoma v tankem črevesu z biološko uporabnostjo 80 – 90 %. Največja koncentracija v plazmi se pojavi 1,7 h (srednja vrednost) po peroralni uporabi šumečih zrn na tešče. Ob vnosu s hrano, so bile največje serumske koncentracije 34 % nižje in dosežene približno 2 h kasneje kot 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 jetih 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

Brufen Gran 200 mg šumeča zrnca
UK/H/4995/01/DC

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 višjem nevezanem (S)-ibuprofenu, večji AUC vrednosti (S)-ibuprofena in večjem enantiomernem razmerju AUC (S/R).

Pri bolnikih v končni fazi ledvičnega obolenja, 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 okvara 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

Subkronično in kronično toksičnost ibuprofena v poskusih na živalih so opazili v glavnem kot lezije in razjede v prebavilih. In vitro in in vivo študije niso dale klinično pomembnih dokazov za mutageni potencial ibuprofena. V študijah na podganah in miših niso našli dokazov za karcinogeni učinek ibuprofena. Ibuprofen je vodil do zavrtja ovulacije pri zajcih kot tudi do motenj v implantaciji pri različnih živalskih vrstah (zajci, podgane, miši). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja placento, pri odmerkih, toksičnih za mater, so opazili večjo pogostnost malformacij (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

Zavarjena vrečica iz papirne/polietilenske/aluminijeve folije in poletilenskega laminata.

Velikosti pakiranja: škatla z 12, 20 ali 30 vrečicami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA 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/13/02000/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.04.2013

Datum zadnjega podaljšanja: 1. 10. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 11. 2019