

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Bonifen 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ibuprofena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Filmsko obložene tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Bonifen je primerno predvsem za blažitev akutnih bolečin, kot so:

- glavobol,
- zobobol,
- menstrualne bolečine,
- bolečine v mišicah in sklepih, ki spremljajo prehladna in gripozna obolenja,
- blažje bolečine po poškodbah.

Zdravilo Bonifen znižuje povišano telesno temperaturo in blaži vnetne procese.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in otroci, stari 12 let in več

Odrasli in otroci, starejši od 12 let, vzamejo 1 do 2 tableti z veliko tekočine. Če je potrebno, lahko vzamejo še 1 do 2 tableti v presledkih 4 do 6 ur, vendar ne več kot 6 tablet na dan.

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravilo Bonifen ni primerno za otroke, mlajše od 12 let.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo dajemo previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starejših je povečano tveganje za hude neželene učinke. Če je zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili nujno, ibuprofen priporočamo v najmanjših še učinkovitih odmerkih za najkrajše možno trajanje zdravljenja. Ker se med zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pojavijo krvavitve v prebavilih, mora zdravnik bolnika redno spremljati. Pri zmanjšanem delovanju ledvic ali z motnjami v delovanju jeter je odmerjanje individualno.

Bolnik naj pogoltne tablete cele, z nekaj tekočine. Če ima želodčne težave, naj zdravilo vzame takoj

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

po jedi.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Preobčutljivost za salicilate in druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, ki se pokaže v obliki bronhialne astme, urtikarije in rinitisa.

Huda jetrna ali ledvična okvara (glejte poglavje 4.4).

Aktivna ali ponavljajoča se razjeda želodca ali dvanajstnika, krvavitve iz prebavil (glejte poglavje 4.4).

Hudo srčno popuščanje.

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Možnost neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega učinkovitega odmerka za najkrajše možno trajanje zdravljenja za obvladovanje (lajšanje) simptomov (glejte poglavje 4.2 in tveganja za neželene učinke na prebavilih in srčno-žilne dogodke v nadaljevanju).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z alergijami, nagnjenostjo h krvavitvam ali povišanim krvnim tlakom ter pri bolnikih s hudo ledvično ali jetrno odpovedjo. Zdravilo je treba jemati previdno tudi pri drugih boleznih prebavil, zlasti pri ulceroznem kolitisu ali Crohnovi bolezni (glejte poglavje 4.8).

Zdravila ne smejo jemati bolniki s porfirijo.

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze-2.

Možnost neželenih učinkov, predvsem perforacij in krvavitev v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne, je pri starejših večja.

V povezavi z zdravljenjem z vsemi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili so poročali o krvavitvah, razjedah ali perforacijah v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne. Pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem, z opozorilnimi znaki ali brez njih in ne glede na prisotnost bolezni prebavil v preteklosti.

Nevarnost za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih je večja pri jemanju velikih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z ulkusi v anamnezi, še posebej pri tistih, pri katerih so se pojavili zapleti s krvavitvijo ali perforacijo, in pri starejših. Zato je zdravljenje treba začeti z najnižjimi učinkovitimi odmerki. Priporočljiva je tudi sočasna uporaba misoprostola ali zaviralcev protonске črpalke. To velja tudi za bolnike, ki sočasno jemljejo nizke odmerke acetilsalicilne kisline ali druga zdravila, ki lahko povečajo tveganje za resne neželene učinke v prebavilih (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, še zlasti starejši, ki imajo v anamnezi toksične učinke v prebavilih, morajo zdravnika opozoriti na morebitne neobičajne abdominalne simptome (posebno krvavitve v prebavilih) predvsem na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki lahko povečajo nevarnost za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulant (npr. varfarin), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali zdravila, ki preprečujejo agregacijo trombocitov (npr. acetilsalicilna kislina) (glejte poglavje 4.5).

Če se med zdravljenjem z ibuprofenom pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Zelo redko so v povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poročali o eksofoliativnem dermatitisu, Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi, t.j. o resnih reakcijah na koži, ki so lahko tudi smrtne (glejte poglavje 4.8). Možnost za pojav resnih kožnih reakcij je največja na začetku zdravljenja. V tem primeru je zdravljenje z ibuprofenom treba prekiniti. Nekateri ugotovitve kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo encim ciklooksigenazo in s tem sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAIDs) so poročali o zadrževanju tekočin, visokem krvnem tlaku in edemu, zato je pred začetkom zdravljenja potrebna previdnost (posvet z zdravnikom ali s farmacevtom) pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali srčnim popuščanjem.

Srčno-žilni in cerebrovaskularni učinki

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti visokih odmerkov (2400 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap. Skupne epidemiološke študije ne kažejo povečanega tveganja miokardnega infarkta pri uporabi nizkih odmerkov ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan).

Zdravilo Bonifen ni primerno za otroke, mlajše od 12 let.

Če se po jemanju zdravila stanje v treh dneh ne izboljša ali se celo poslabša, se posvetujte z zdravnikom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- Zaradi vpliva ibuprofena na strjevanje krvi je ob sočasni uporabi kumarinskih antikoagulantov (varfarin) povečana možnost krvavitev (glejte poglavje 4.4).
- Sočasno jemanje zaviralcev ponovnega privzema serotonina in ibuprofena lahko poveča nevarnost za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Sočasno jemanje litija in ibuprofena lahko povzroči povečanje koncentracije litija v krvnem serumu in povečanje toksičnosti (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba ibuprofena in metotreksata lahko povzroči povečano serumsko koncentracijo metotreksata. Zaradi zmanjšane tubularne sekrecije metotreksata se lahko poveča njegova toksičnost.
- Ob sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline se zmanjša serumsko koncentracija ibuprofena. Sočasno jemanje acetilsalicilne kisline in drugih NSAID-ov poveča nevarnost pojava neželenih učinkov na prebavilih.
- Sočasno jemanje ibuprofena in antihipertenzivov lahko poveča krvni tlak (zmanjšan učinek antihipertenzivov).
- Sočasno jemanje ibuprofena in diuretikov lahko zmanjša učinek diuretikov.
- Ibuprofen tako kot druge nesteroidne protivnetne učinkovine lahko zmanjša učinek urikozurikov, kot sta probenecid in sulfinpirazon.
- Sočasno jemanje ibuprofena in ciklosporina lahko poveča nevarnost okvare ledvic.
- Sočasno jemanje ibuprofena kot tudi drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (npr. fenbufena) in zelo visokih odmerkov kinolonskih antibiotikov lahko povzroči krče.
- Sočasna uporaba ibuprofena in digoksina lahko povzroči povečanje koncentracije digoksina v serumu.
- Ob sočasnem jemanju fenitoina in ibuprofena se lahko upočasni presnova fenitoina.
- Jemanje ibuprofena skupaj s kortikosteroidi lahko poveča tveganje za neželene učinke na prebavilih (razjede, krvavitve) (glejte poglavje 4.4).
- Sočasna uporaba peroralnih hipoglikemikov lahko poveča hipoglikemični učinek.
- Eksperimentalni podatki kažejo, da sočasno jemanje ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji *ex vivo* podatkov na klinične primere, trdni zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda.

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za pojav spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov 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 pri živalih, vključno z malformacijami srca in ožilja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se ibuprofen ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če ga uporablja v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše.

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

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

Pri materi in novorojenčku pa lahko na koncu nosečnosti:

- podaljšajo čas krvavitve, kar je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrejo krčenje maternice in tako odložijo ali podaljšajo porod.

Zdravilo Bonifen je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Bonifen nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Previdnost je potrebna samo pri visokih odmerkih ibuprofena zaradi možnosti vpliva na osrednji živčni sistem.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z zdravilom Bonifen, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- 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 ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Spodaj navedeni neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti takole:

Organski sistemi/pogostnost	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni živčevja			glavobol, motnje spanja, omotičnost
Očesne bolezni			motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			motnje sluha
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		težave z dihanjem	
Bolezni prebavil	slabost, bolečina v želodcu, driska,		ulcerozni stomatitis, poslabšanje ulceroznega kolitisa in Crohnove

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	zaprtje, flatulenca, zgaga, bruhanje, zmanjšan apetit		bolezni, aktivacija peptične razjede, perforacija in krvavitve v prebavilih (ki so lahko tudi smrtne, zlasti pri starejših), melena, hematemeza
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			motnje v delovanju jeter (spremembe vrednosti jetrnih encimov)
Bolezni kože in podkožja		kožni izpuščaj, srbečica	bulozne reakcije na koži (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza)

Ibuprofen lahko povzroči motnje v ledvičnem delovanju, vendar pa nefrotoksični učinki niso opisani pri priporočenih odmerkih v samozdravljenju. Celo pri odmerkih, ki se uporabljajo za zdravljenje kroničnih vnetnih obolenj (več kot 1,6 g na dan), je ledvična toksičnost opažena skoraj izključno pri bolnikih s prerenalnimi pogoji, ki vodijo do zmanjšanja pretoka krvi skozi ledvice. Pri teh bolnikih prostaglandini vzdržujejo renalni pretok, zaviranje tvorbe prostaglandinov pa lahko povzroči ledvično okvaro.

V povezavi z zdravljenjem z NSAIDs so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je jemanje ibuprofena, zlasti visokih odmerkov (2400 mg na dan) in pri dolgotrajnem zdravljenju, lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. s tveganjem za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Izjemno redko lahko ibuprofen aktivira peptično razjedo ali povzroči krvavitve v prebavilih. Če se blato obarva črno, je to znak krvavitve in je treba takoj poiskati zdravniško pomoč.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri akutnem prevelikem odmerjanju je ibuprofen v primerjavi z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi in protirevmatičnimi zdravili veliko manj toksičen. Pri zaužitju zelo velikih količin (do 12 g, celo do 60 g) ibuprofen lahko povzroči slabost, bruhanje, omotičnost, v hujših primerih tudi hiperkaliemijo s srčnimi aritmijami, dihalne motnje, krvavitve v prebavilih in ledvično okvaro.

Specifičnega antidota ni, zdravljenje je simptomatsko. Pri zastrupitvi svetujemo izpiranje želodca in jemanje aktivnega medicinskega oglja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01.

Ibuprofen je nesteroidna antiinflamatorna učinkovina z analgetičnim, antiinflamatornim in antipiretičnim delovanjem. Deluje tako, da zavira encim ciklooksigenazo (COX) in tako blokira sintezo prostaglandinov. Večja varnost uporabe ibuprofena v primerjavi z ostalimi nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami je posledica bolj selektivnega zaviranja izoencima COX-2. Ta izoencim izzovejo mediatorji vnetja in sodeluje pri tvorbi prostaglandinov v vnetnem okolju, manj pa vpliva na sintezo izoencima COX-1, ki je odgovoren za fiziološko delovanje prostaglandinov.

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Farmakološki učinki ibuprofena so odvisni od odmerka. V manjših odmerkih (do 1200 mg/dan) učinkovito blaži bolečino in znižuje povišano telesno temperaturo, pri večjih odmerkih (do 2400 mg/dan) pa ima bolj izraženo protivnetno delovanje.

Eksperimentalni podatki kažejo, da sočasno jemanje ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V eni študiji, v kateri so aplicirali 400 mg ibuprofena v enkratnem odmerku 8 ur pred ali 30 minut po aplikaciji acetilsalicilne kisline (v odmerku 81 mg) v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem, so zabeležili zmanjšan učinek acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Na voljo je malo podatkov in zaradi nezanesljivosti pri ekstrapolaciji *ex vivo* podatkov na klinične primere, trdni zaključki glede redne uporabe ibuprofena niso možni. Pri občasni uporabi ibuprofena se klinično pomembni učinki ne smatrajo kot verjetni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ibuprofen je racemična zmes enantiomer R(-) in S(+). Razpoložljivost ibuprofena je stereoselektivna; v telesu pride do presnovne konverzije neaktivne izomere R(-) v aktivno izomero S(+). Parametri farmakokinetičnih raziskav veljajo za racemično zmes.

Absorpcija

Ibuprofen se po peroralnem dajanju hitro in skoraj v celoti resorbira iz prebavil (> 95 %). Največjo koncentracijo po enkratnem peroralnem odmerku doseže 1 do 2 uri po zaužitju.

Zaužitje hrane ovira absorpcijo in podaljša čas do največje koncentracije v plazmi, ne zmanjša pa obsega absorbiranega ibuprofena.

Porazdelitev

Ibuprofen se ekstenzivno (> 99 %) veže na plazemske beljakovine. Zaradi močne vezave na plazemske beljakovine je volumen porazdelitve razmeroma majhen, okrog 0,11/kg telesne mase. Iz plazme se hitro izloča, razpolovni čas izločanja je okoli 2 uri.

Presnova

Učinkovina se v telesu presnavlja v jetrih.

Izločanje

Več kot 90 % odmerka se izloči v obliki presnovkov in konjugatov s sečem, ostanek pa z blatom. Manj kot 10 % učinkovine se izloči nespremenjene s sečem. Učinkovina se popolnoma izloči v 24 urah.

Učinkovina in njeni presnovki se po večkratnem odmerjanju ne kopičijo v telesu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri laboratorijskih živalih je ibuprofen učinkovina z majhno toksičnostjo.

LD₅₀ za miši je 800 mg peroralno danega ibuprofena/kg telesne mase, za podgane pa 1600 mg/kg telesne mase. Učinkovina lahko povzroči poškodbe v prebavilih po enkratnem in tudi po večkratnem dajanju.

Ibuprofen je v študijah vpliva na reprodukcijo pri podganah in kuncih povzročil zmanjšano število implantacijskih mest, pri miših pa vplival na funkcionalnost moških gamet.

Zaradi inhibicije sinteze prostaglandinov ibuprofen lahko vpliva na nastanek popadkov in zakasni porod, ravno tako pa lahko zmanjša aktivnost maternice in s tem podaljša brejost.

Pri podganah in kuncih je administracija ibuprofena povzročila zmanjšano težo plodov, pri visoko brejih podganah pa prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa pri plodu. Za inhibitorje sinteze prostaglandinov je namreč znano, da učinkujejo na kardiovaskularni sistem ploda in lahko povzročijo prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa.

Raziskave *in vitro* niso pokazale mutagenega učinka ibuprofena.

Dolgotrajne raziskave na laboratorijskih živalih so pokazale, da ibuprofen nima rakotvornega učinka.

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- jedro tablete:
koruzni škrob
predgelirani škrob
mikrokristalna celuloza (E460)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
smukec (E553b)
stearinska kislina
- filmska obloga:
hipromeloza (E464)
smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijaska folija, PVC folija): 12 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 6 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-57/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 17. 12. 1993

Datum zadnjega podaljšanja: 7. 1. 2011

1.3.1	Ibuprofen
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 12. 2011