POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brufen 400 mg filmsko obložene tablete
Brufen 600 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ibuprofena.
Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 26 mg

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 600 mg ibuprofena.
Pomožne snovi z znanim učinkom: laktoza monohidrat 40 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bela, ovalna tableta

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis, artroza.
Dismenoreja brez organskega vzroka.
Blage do zmerne bolečine.
Vročina pri odraslih in mladostnikih.

Otroci od 6 do 12 let (> 20 kg): akutne bolečine in povišana telesna temperatura, povezana z običajnim prehladom. Indikacije za otroke veljajo samo za 200 mg tablete.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim odmerkom, za katerega je mogoče predvidevati, da bo učinkovit. Odmerek je pozneje mogoče prilagoditi glede na terapevtski odziv in morebitne neželene učinke. Med dolgotrajnim zdravljenjem mora biti cilj majhen vzdrževalni odmerek.

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

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let (≥ 40 kg)

Revmatične bolezni
Ena 400 mg tableta trikrat dnevno ali ena 600 mg tableta trikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Za hitrejše olajšanje jutranje okorelosti je mogoče prvi odmerek vzeti na prazen želodec. V primeru insuficience ledvic je treba odmerek zmanjšati. Največji odmerek v 24 urah je 2400 mg.

Dismenoreja
Ena 400 mg tableta od enkrat do trikrat dnevno, kot je potrebno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Zdravljenje je treba začeti ob prvem znaku menstrualnih težav.

Blage do zmerne bolečine: ena 200 mg ali ena 400 mg tableta v enkratnem odmerku ali trikrat do štirikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur. Dokazano je, da posamični odmerki, večji od 400 mg, nimajo dodatnega analgetičnega učinka.

Vročina pri odraslih in mladostnikih:
Ena 200 mg ali 400 mg tableta od enkrat do trikrat dnevno, ko je potrebno.

Pediatrična populacija
Otroci 6 – 12 let (> 20 kg):
Akutne bolečine in povišana telesna temperatura, povezana z običajnim prehladom
Ena 200 mg tableta od enkrat do trikrat dnevno. Presledek med odmerki mora biti vsaj 4 do 6 ur.

Za odmerke, ki jih s tem zdravilom ni mogoče doseči, bo zdravnik predpisal drugo zdravilo, druge jakosti oziroma farmacevtske oblike, z isto učinkovino.

Tablete niso priporočljive za otroke do 6. leta starosti.

Starejša populacija
Starejše osebe imajo večje tveganje za pojav resnih posledic neželenih učinkov. Če je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID) potrebno, je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek in ga jemati najkrajši možni čas. Med zdravljenjem z NSAID je treba bolnike redno opazovati glede krvavitev v prebavilih.
V primeru okvare delovanja ledvic ali jeter je treba odmerjanje določiti individualno.

Okvara ledvic
Previdnost je potrebna pri odmerjanju ibuprofena bolnikom z okvaro ledvic. Odmerjanje je treba določiti individualno. Odmerek je treba ohranjati čim manjši in kontrolirati je treba delovanje ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter
Previdnost je potrebna pri odmerjanju bolnikom z okvaro jeter. Odmerjanje je treba določiti individualno, odmerek pa ohranjati čim manjši (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Način uporabe
Da bi dosegli hitrejši začetek delovanja, se lahko odmerek vzame na prazen želodec. Priporočljivo je, da bolniki z občutljivim želodcem jemljejo ibuprofen skupaj s hrano.
Tablete Brufen je potrebno vzeti s kozarcem vode. Pogoltniti jih je treba cele in se jih ne sme žvečiti, lomiti, drobiti ali sesati, da bi se izognili neugodju v ustih in draženju grla.

4.3 Kontraindikacije

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

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

Huda odpoved jeter.

Hudo srčno popuščanje (stopnje IV po NYHA).

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

Stanja, povezana z večjo nagnjenostjo h krvavitvam.

Krvavitev ali perforacija v prebavilih v povezavi s predhodnim zdravljenjem z NSAID.

Tretje trimesečje nosečnosti.

Zaradi navzkrižnih reakcij zdravila Brufen ne smejo dobiti bolniki, ki so se jim po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih NSAID pojavili simptomi astme, rinitisa ali koprivnice.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošni 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 učinki na prebavila in učinki na srce in ožilje, spodaj).

Pri podaljšani uporabi katerega koli zdravila proti bolečinam se lahko pojavi glavobol, ki se ne sme zdraviti s povečanim odmerkom zdravila.

Ob sočasni uporabi alkohola in NSAID se lahko povečajo neželeni učinki, povezani z zdravilno učinkovino, zlasti tisti, ki zadevajo prebavila ali osrednji živčni sistem.

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

Učinki na srce in ožilje
Bolnikom z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmernega srčnega popuščanja je treba ustrezno svetovati in jih spremljati, 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 povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr. ≤ 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).

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, ker so v povezavi z NSAID poročali o zastajanju tekočine in edemih.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Brufen, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je bil opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki se pojavijo sekundarno po alergijski ali preobčutljivostni reakciji, povezani z zožitvijo koronarnih arterij, kar lahko privede do miokardnega infarkta.

Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih
Obstaja močna povezanost med odmerkom in hudimi krvavitvami v prebavilih. Izogibati se je potrebno sočasnemu dajanju ibuprofena in drugih NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 (COX-2).

Pri starejših bolnikih obstaja med zdravljenjem z NSAID večje tveganje neželenih učinkov, zlasti krvavitev in perforacij v prebavilih, ki so lahko smrtne.

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

Tveganje za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih se s povečevanjem odmerkov NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede povečuje, zlasti če je bila razjeda zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3); tveganje se povečuje z odmerkom tudi pri starejših bolnikih. Bolniki z omenjenimi dejavniki tveganja morajo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom.

Pri takšnih bolnikih pride v poštev uporaba zdravil za zaščito sluznice (npr. mizoprostola ali zaviralcev protonske črpalke); to velja tudi za bolnike, ki dobivajo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke na prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolnikom z anamnezo gastrointestinalnih reakcij, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti na krvavitev iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja. Če se kakšen tak simptom pojavi, morajo poiskati zdravniško pomoč.

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 prevzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

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

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

Učinki na ledvice
Pri dehidriranih bolnikih je potrebna previdnost. Obstaja tveganje za okvaro ledvic, zlasti pri dehidriranih otrocih, mladostnikih in starejših bolnikih.

Tako kot velja za druga NSAID, je dolgotrajna uporaba ibuprofena povzročila papilarno nekrozo in druge patološke spremembe na ledvicah. Toksične učinke na ledvice so zabeležili tudi pri bolnikih, pri katerih imajo prostaglandini kompenzacijsko vlogo pri vzdrževanju normalne perfuzije ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in s tem zmanjša krvni pretok v ledvicah, kar lahko povzroči odpoved ledvic. Najbolj ogroženi za ta zaplet so bolniki z okvaro ledvic, srčnim popuščanjem, motenim delovanjem jeter, starejši bolniki in bolniki, ki dobivajo diuretike ali zaviralce ACE. Ti simptomi so po prenehanju zdravljenja z NSAID običajno reverzibilni.

Pri bolnikih z okvaro ledvic, jeter ali srca uporabite najmanjši odmerek, ki je še učinkovit. Zdravljenje naj traja čim krajši čas. Nadzirajte delovanje ledvic, zlasti pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa (glejte tudi poglavje 4.3).

Hematološki učinki
Ibuprofen lahko zavre agregacijo trombocitov in tako podaljša čas krvavitve.

Dihalne motnje
Previdnost je potrebna, če se ibuprofen daje bolnikom, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo, kronični rinitis ali alergijske bolezni, ker so poročali, da ibuprofen pri takih bolnikih sproži bronhospazem, urtikarijo ali angioedem.

Hudi kožni neželeni učinki (SCAR)
V zvezi z uporabo ibuprofena (glejte poglavje 4.8) so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR– severe cutaneous adverse reactions), vključno z eksfoliativnim dermatitisom, multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko nevarni ali usodni. Večina teh reakcij se je pojavila v prvem mesecu. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z ibuprofenom nemudoma ukiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

Infekcijske in parazitske bolezni
Izjemoma so lahko norice vir resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkivih.

Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh okužb. Zato se je v primeru noric priporočljivo izogibati uporabi zdravila Brufen.

Prikritje simptomov osnovnih okužb
Zdravilo Brufen 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 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.

Aseptični meningitis
V redkih primerih so pri bolnikih, ki so dobivali ibuprofen, opazili aseptični meningitis. Čeprav je njegov pojav najbrž verjetnejši pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom in sorodnimi boleznimi vezivnega tkiva, so o njem poročali tudi pri bolnikih, ki niso imeli kakšne kronične osnovne bolezni.

Bolnike, ki imajo težave s prebavili, sistemski eritematozni lupus (SLE), hematološke bolezni ali bolezni koagulacije in astmo, je treba zdraviti previdno in jih med zdravljenjem z NSAID skrbno spremljati, saj lahko NSAID poslabšajo njihovo stanje.

Informacije povezane s pomožnimi snovmi
Tablete Brufen vsebujejo laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izogibati se je treba naslednjim kombinacijam z zdravilom Brufen:

Skupina dikumarolov: NSAID lahko povečajo učinek antikoagulansov, kakršen je varfarin. Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen stopnjuje učinke varfarina na čas krvavitve. NSAID in zdravila iz skupine dikumarolov se presnavljajo z istim encimom, CYP 2C9.

Antiagregacijska zdravila: NSAID se ne sme uporabljati skupaj z antiagregacijskimi zdravili kot je tiklopidin, ker takšna kombinacija aditivno zavira delovanje trombocitov (glejte spodaj).

Metotreksat: NSAID zavirajo tubularno sekrecijo metotreksata; posledica so lahko tudi nekatere presnovne interakcije z zmanjšanjem očistka metotreksata. Zato se je treba med zdravljenjem z velikimi odmerki metotreksata vedno izogniti predpisovanju NSAID (glejte spodaj).

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).

Srčni glikozidi: NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerulno filtracijo in povečajo raven srčnih glikozidov (npr.digoksina) v plazmi.

Mifepriston: Zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino, se teoretično lahko pojavi zmanjšanje učinkovitosti tega zdravila. Omejeni dokazi nakazujejo, da sočasna uporaba NSAID na dan dajanja prostaglandina nima neugodnega vpliva na učinke mifepristona ali prostaglandina na cervikalno dozorevanje ali krčljivost maternice ter ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.

Sulfonilsečnine: Poročajo o redkih primerih hipoglikemije pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami, ki so dobivali ibuprofen.

Zidovudin: Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV(+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo zidovudin in ibuprofen.

Naslednje kombinacije z zdravilom Brufen lahko zahtevajo prilagoditev odmerka:

NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil.
Diuretiki lahko tudi povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.

NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.

Otroci: Med sočasnim zdravljenjem z ibuprofenom in aminoglikozidi je potrebna previdnost.

Litij: Ibuprofen zmanjša ledvični očistek litija, zato se nivo litija v serumu lahko poveča. Tej kombinaciji se je treba izogniti, razen če je mogoče pogosto kontrolirati litij v serumu in po potrebi zmanjšati odmerek litija.

Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II: Pri bolnikih z okvaro ledvic (npr. dehidriranih in/ali starejših bolnikih) obstaja večje tveganje za akutno, po navadi reverzibilno odpoved ledvic med hkratno uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II in NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2. To kombinacijo je zato treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnike je treba ustrezno hidrirati in preveriti delovanje ledvic po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato v rednih presledkih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta: NSAID nasprotujejo antihipertenzivnemu učinku zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta.

Selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI):
SSRI in NSAID so oboji povezani z večjim tveganjem za krvavitve, npr. v prebavilih. Kombinirano zdravljenje poveča to tveganje. Mehanizem je morda povezan z manjšim prevzemom serotonina v trombocite (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin: Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina domnevno lahko poveča tveganje nefrotoksičnih učinkov zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. V primeru kombiniranega zdravljenja je zato potrebno natančno kontrolirati delovanje ledvic.

Kaptopril: Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen nasprotuje učinku kaptoprila na izločanje natrija.

Holestiramin: Sočasna uporaba ibuprofena in holestiramina upočasni in zmanjša (za 25 %) absorpcijo ibuprofena. Ti zdravili je zato treba uporabiti v presledku najmanj 2 ur.

Tiazidi, tiazidom sorodna zdravila in diuretiki Henley-eve zanke: NSAID lahko nasprotujejo diuretičnemu učinku furosemida in bumetanida, morda zaradi zavrtja sinteze prostaglandinov. Nasprotujejo lahko tudi antihipertenzivnemu učinku tiazidov.

Takrolimus: Sočasna uporaba NSAID in takrolimusa domnevno lahko poveča tveganje nefrotoksičnih učinkov zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. Zato je treba v primeru kombiniranega zdravljenja natančno kontrolirati delovanje ledvic.

Metotreksat: Med nizkoodmernim zdravljenjem z metotreksatom je treba upoštevati tveganje za možne interakcije med NSAID in metotreksatom, še zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic. Med takšnim kombiniranim zdravljenjem je vedno treba kontrolirati delovanje ledvic. Previdnost je potrebna, če sta NSAID in metotreksat uporabljena v roku 24 ur, ker se lahko nivo metotreksata v plazmi poveča, to pa poveča toksičnost (glejte zgoraj).

Kortikosteroidi: Sočasno zdravljenje poveča tveganje za razjede ali krvavitve v prebavilih.

Antiagregacijska zdravila: Večje tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte zgoraj).

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 je treba pretehtati zmanjšanje odmerka ibuprofena, zlasti če so veliki odmerki ibuprofena uporabljeni z vorikonazolom ali flukonazolom.

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

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 z 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 v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti

različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja. Od 20. tedna nosečnosti naprej lahko uporaba zdravila Brufen povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu pa začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato zdravila Brufen ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo Brufen 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. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Brufen od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arteriornega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Brufen ukiniti.

V tretjem trimesečju lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:
- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- moteno delovanje ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:
- podaljšan čas krvavitve,
- zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Zato je zdravilo Brufen 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, je treba pretehtati 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 pretehtati prenehanje uporabe ibuprofena.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravljenje z ibuprofenom lahko pri nekaterih bolnikih vpliva na reakcijski čas. To je treba upoštevati v okoliščinah, ki zahtevajo večjo pozornost, npr. pri vožnji avtomobila. To se nanaša v večji meri na kombinacijo z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Vzorec neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ibuprofenu, je podoben kot pri drugih NSAID.

- **Bolezni prebavil**

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so gastrointestinalni po naravi. Po uporabi ibuprofena so poročali o navzei, bruhanju, diareji, flatulenci, obstipaciji, dispepsiji, abdominalni bolečini, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, krvavitvah v prebavilih in poslabšanju kolitisa ter Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.3). Manj pogosto so opazili gastritis, duodenalne razjede in želodčne razjede ter perforacije v prebavilih.
Razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih so včasih lahko smrtne, zlasti pri starejših osebah (glejte poglavje 4.4).

- **Bolezni kože in podkožja**

Izjemoma so se med okužbo z noricami pojavili resni infekcijski zapleti na koži in mehkih tkivih. Opisano je bilo poslabšanje vnetij, povezanih z okužbami (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), ki je sovpadalo z uporabo NSAID.

- **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 (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so bili opisani edemi, hipertenzija in srčno popuščanje.

- **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Ibuprofen reverzibilno zavre agregacijo trombocitov in tako lahko podaljša čas krvavitve.

- **Infekcijske in parazitske bolezni**

V večini primerov, kjer so poročali o aseptičnem meningitisu, je bila prisotna neka osnovna avtoimunska bolezen (še zlasti sistemski eritematozni lupus in sorodne bolezni vezivnega tkiva).

Neželeni 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 (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	rinitis
	redki	aseptični meningitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	levkopenija, trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija in hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost
	redki	anafilaktična reakcija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, anksioznost
	redki	depresija, stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol, vrtoglavica
	občasni	parestezije, somnolenca
	redki	optični nevritis
Očesne bolezni	občasni	okvara vida
	redki	toksična optična nevropatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	okvara sluha
	redki	tinitus, vrtoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	astma, bronhospazem, dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	dispepsija, driska, navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, flatulenca, zaprtje, melena, hematemeza, krvavitev v prebavilih
	občasni	gastritis, razjeda na dvanajstniku, razjeda na želodcu, razjeda v ustih, gastrointestinalna perforacija
	zelo redki	pankreatitis

	neznana	poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis, zlatenica, nenormalna jetrnafunkcija
	redki	okvara jeter
	zelo redki	odpoved jeter
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	občasni	koprivnica, srbenje, purpura, angioedem, fotosenzibilnostna reakcija
	zelo redki	hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo)
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), z zdravili povzročen fiksni izpuščaj
Bolezni sečil	občasni	nefrotoksičnost v različnih oblikah, npr. tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom in ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
	redki	edemi
Srčne bolezni	neznana	odpoved srca, miokardni infarkt (glejte poglavje 4.4)
	neznana	Kounisov sindrom
Žilne bolezni	neznana	hipertenzija

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
Tveganje simptomov obstaja pri odmerkih > 80 – 100 mg/kg. Pri odmerkih > 200 mg/kg obstaja tveganje hudih simptomov, čeprav je variabilnost med posamezniki velika. Odmerek 560 mg/kg je pri 15-mesečnem otroku povzročil hudo zastrupitev, 3,2 g pri 6-letnem otroku blago do zmerno zastrupitev, 2,8 – 4 g pri 1,5-letnem in 6 g pri 6-letnem otroku hudo zastrupitev, celo po izpiranju

želodca, 8 g pri odraslem zmerno zastrupitev in > 20 g pri odraslem zelo hudo zastrupitev. 8 g je pri 16-letniku prizadelo ledvice, 12 g v kombinaciji z alkoholom pa je pri najstniku povzročilo akutno tubularno nekrozo.

Simptomi
Prevladujoči so gastrointestinalni simptomi, npr. navzea, bolečine v trebuhu, bruhanje (lahko s primesjo krvi) ter glavobol, tinitus, zmedenost in nistagmus. V primeru velikih odmerkov izguba zavesti, konvulzije (predvsem pri otrocih). Bradikardija, padec krvnega tlaka. Metabolična acidoza, hipernatriemija, učinki na ledvice, hematurija. Možni učinki na jetra. Občasno so poročali o hipotermiji in sindromu dihalne stiske pri odraslem (ARDS).
Dolgotrajna uporaba odmerkov, večjih od priporočenih, ali preveliko odmerjanje, lahko povzroči ledvično tubulno acidozo in hipokaliemijo.

Zdravljenje
Če je treba, izpiranje želodca in aktivno oglje. V primeru prebavnih težav antacidi. V primeru hipotenzije intravenska tekočina in, če je potrebno, inotropna podpora. Zagotoviti je treba ustrezno diurezo. Korigirati je treba acido-bazne in elektrolitske motnje. Drugo simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila; derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01

Mehanizem delovanja
Zdravilo Brufen spada v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID). Vsebuje derivat propionske kisline p-izobutil-hidrotropno kislino z generičnim imenom ibuprofen. Ibuprofen deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Protivnetno delovanje je primerljivo s protivnetnim delovanjem acetilsalicilne kisline in indometacina. Farmakološki učinek ibuprofena je verjetno povezan z njegovo zmožnostjo, da zavre sintezo prostaglandinov. Ibuprofen preko reverzibilnega zavrtja agregacije trombocitov podaljša čas krvavitve.

Klinična učinkovitost in varnost
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 zavre ledvično sintezo prostaglandinov. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ta učinek nima posebnega pomena. Pri bolnikih s kronično insuficienco ledvic, dekompenzirano insuficienco srca ali jeter ter s stanji, ki jih spremljajo spremembe volumna plazme, pa lahko zavrtje sinteze prostaglandinov povzroči akutno insuficienco ledvic, zastajanje tekočine in srčno popuščanje (glejte poglavje 4.3).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ibuprofen se hitro absorbira iz prebavil in njegova biološka uporabnost je 80 – 90 %. Največja koncentracija v serumu se pojavi eno do dve uri po uporabi. Če je ibuprofen uporabljen s hrano, je največja koncentracija v serumu manjša in je dosežena počasneje, 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. Eliminacijski razpolovni čas je približno 2 uri. Izločanje ibuprofena je skoraj popolno v 24 urah po zadnjem odmerku.

Posebne populacije
Starejši bolniki
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 (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

Razen predkliničnih podatkov, upoštevanih že drugje v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ni drugih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni za oceno varnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
mikrokristalna celuloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Obloga tablete
hipromeloza
smukec
titanov dioksid (E171)

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.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

400 mg:
Pretisni omot iz PVC/Al ali PVC/PVdC/Al: 20, 30, 60 tablet
Plastenka iz HDPE s polipropilensko zaporko: 100 tablet

600 mg:
Pretisni omot iz PVC/Al ali PVC/PVdC/Al: 30 tablet
Plastenka iz HDPE s polipropilensko zaporko: 100 tablet

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

Viatris Healthcare Limited**,** Damastown Industrial Park**,** Mulhuddart, Dublin 15**,** DUBLIN, Irska

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

Brufen 400 mg filmsko obložene tablete:

H/10/01998/004-010

Brufen 600 mg filmsko obložene tablete:
H/10/01998/011-013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.01.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 28.05.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

2. 1. 2026