

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Brufen retard 800 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta vsebuje 800 mg ibuprofena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bela, ovalna filmsko obložena tableta, velikosti približno 21 x 10 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brufen retard je indicirano pri odraslih in mladostnikih.

Simptomatsko zdravljenje bolečine in vnetja pri revmatoidnem artritisu in osteoartritisu.

#### 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 ( $\geq 40$ kg)*

Dve tableti zvečer. Odmerek je mogoče povečati do maksimalno 3 tablete na dan, razdeljenega med jutrom in večerom. Največji odmerek v 24 urah je 2400 mg.

Tablete je treba *pogoltniti cele* z najmanj polovico kozarca vode.

Bolniki, ki se jim je ob jemanju drugih antiflogističnih zdravil pojavila dispepsija ali krvavitve v prebavilih, so ibuprofen dobro prenašali, vendar jih je potrebno ob prvi uporabi zdravila Brufen Retard redno spremljati.

##### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Brufen retard ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

##### *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 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

Priporočljivo je, da bolniki z občutljivim želodcem jemljejo ibuprofen skupaj s hrano. Vzemite zdravilo Brufen retard tablete s podaljšanim sproščanjem skupaj s kozarcem vode. Tablete pogoltnite cele in jih ne žvečite, lomite, drobite ali sesajte, da bi se izognili nelagodju 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 retard 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.  $\leq 1200$  mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II-III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan). Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

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 retard, 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 protonске 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 prejema zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulant, 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 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 retard 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 retard 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 eritematoznim lupusom 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.

Zdravilo Brufen Retard ni primerno za uporabo pri otrocih do 12. leta starosti.

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

*Izogibati se je treba naslednjim kombinacijam z zdravilom Brufen retard:*

*Skupina dikumarolov:* NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov, 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.

*Antitrombotiki:* NSAID se ne sme uporabljati skupaj z antitrombotiki, kakršen 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 podatki 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 prekinitev 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.

*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 odmere 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).

*Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta:* NSAID nasprotujejo antihipertenzivnemu učinku antagonistov 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 Henlejeve zanke:* NSAID lahko nasprotujejo diuretičnemu učinku furosemda 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:* Tudi 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 retard povzroči oligohidramniji 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 tromesečju nosečnosti se zato zdravilo Brufen retard ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo Brufen retard uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je uporabljen v prvem ali drugem tromesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim bolj kratkotrajno. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Brufen retard od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Brufen retard ukiniti.

V tretjem tromesečju 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).

Na koncu nosečnosti pa pri materi in novorojenčku:

- podaljšan čas krvavitve,
- zavrtje krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali dolgotrajnim porodom.

Zato je zdravilo Brufen retard v zadnjem tromesečju nosečnosti kontraindicirano.

#### Dojenje

Ibuprofen se izloča v materino mleko, toda med kratkotrajnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki tveganje za vpliv 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. Študije niso bile izvedene.

### **4.8 Neželeni učinki**

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

#### **• Bolezni prebavil**

Najpogostejše 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 razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih po dogovoru 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 ( $< 1/1000$ ) 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, omotičnost                                                                                                      |
|                                                         | občasni    | mravljinčenje, 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 jetrna funkcija                                                                                                                         |
|                                                 | 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)<br>akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)                                        |
| Bolezni sečil                                   | občasni    | nefrotoksičnost v različnih oblikah, npr. tubulointeristijski 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 retard 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 zdravila s takojšnjim sproščanjem. Zdravilo Brufen retard tablete s podaljšanim sproščanjem zagotavlja postopno sproščanje zdravilne učinkovine, počasnejše sproščanje v primerjavi z zdravilom s takojšnjim sproščanjem ter nižji vrh plazemske koncentracije, ki je dosežen 3 ure po uporabi zdravila.

Faza počasnejše absorpcije omogoča daljše vzdrževanje plazemskih koncentracij ibuprofena v sistemske krvnem obtoku. Posledično se zdravilo Brufen retard jemlje samo enkrat dnevno.

Farmakokinetični profil dveh tablet zdravila Brufen retard s podaljšanim sproščanjem v primerjavi z 4 tabletami dnevno zdravila Brufen 400 mg s takojšnjim sproščanjem kaže, da oblika s podaljšanim sproščanjem zmanjša razliko med največjo in najmanjšo koncentracijo tablet s takojšnjim sproščanjem in daje večjo povprečno plazemsko koncentracijo pri 5, 10, 15 in 24 urah. Površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) pa je podobna za obe obliki.

Študije, ki vključujejo standardni obrok, kažejo, da hrana nima bistvenega 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*

Zdravilo Brufen retard ni priporočljivo za uporabo pri otrocih, mlajših od 12 let.

#### ***Okvara ledvic***

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

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

#### ***Okvara jeter***

Alkoholna jetrna bolezen 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*

ksantanski gumi

povidon

stearinska kislina

brezvodni koloidni silicijev dioksid

#### *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**

Pretisni omot: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Pretisni omot iz 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**

Viatrix Healthcare Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irska

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

H/10/01998/014-015

## **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**

18. 10. 2024