

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Brufen® retard, 800 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: ibuprofen

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 800 mg ibuprofena.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem

Duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete bele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Ibuprofen je zbog svog analgetskog i antiinflamatornog dejstava indikovano za terapiju reumatoidnog artritisa (uključujući juvenilni reumatoidni artritis ili *Still*-ovu bolest), ankilozirajućeg spondilitisa, osteoartritisa i ostalih nereumatoidnih (seronegativnih) artropatija.

U terapiji vanzglobnih reumatskih stanja ibuprofen je indikovano za periartrikularna stanja kao što je kapsulitis ("smrznuto rame"), bursitis, tendinitis, tenosinovitis i bol u donjem delu leđa.

Brufen retard se može koristiti i kod povreda mekog tkiva kao što su istegnuća i uganuća.

Ibuprofen je zbog svog analgetskog dejstva još indikovano i za otklanjanje blagih do umerenih bolova kao što je dismenoreja, stomatološki i postoperativni bolovi, kao i za simptomatsko ublažavanje glavobolje, uključujući migrenu.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

Lečenje treba započeti sa najnižim efikasnim dozama koje se kasnije mogu prilagoditi, u skladu sa terapijskim odgovorom i eventualnim neželjenim dejstvima. Kod dugotrajne terapije treba se pridržavati što niže preporučene doze.

Rizik od neželjenih dejstava se može minimizirati primenom najmanje efikasne doze u najkraćem periodu neophodnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

*Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina (≥ 40 kg):*

2 tablete uveče. Doza se može povećati na 3 tablete dnevno, raspodeljeno od ujutru do uveče. Maksimalna dnevna doza je 2400 mg.

Tablete treba progutati cele, sa dovoljnom količinom vode (najmanje pola čase vode).

Pacijenti koji su imali dispepsiju ili gastrointestinalno krvarenje pri primeni drugih oralnih antiflogističkih lekova, dobro su tolerisali ibuprofen, ali ih treba pratiti pri prvom uzimanju leka Brufen retard.

##### Pedijatrijska populacija

Brufen retard se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina.

### Starije osobe

Kod starijih osoba je povećan rizik od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ukoliko se smatra da je upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, treba primenjivati najnižu efikasnu dozu u najkraćem mogućem periodu. Pacijent treba da bude pod redovnim nadzorom, jer se u toku terapije NSAIL može javiti gastrointestinalno krvarenje. Ukoliko postoji oštećenje funkcije bubrega ili jetre, doziranje treba individualno prilagoditi.

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Potreban je oprez pri primeni ibuprofena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Doziranje treba individualno prilagoditi. Doza treba da je što je moguće niža, a potrebno je i praćenje bubrežne funkcije (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre*

Potreban je oprez pri primeni kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Doziranje treba individualno prilagoditi, a dozu zadržati što je moguće niže (videti odeljak 4.3, 4.4 i 5.2).

### Način primene

Preporuka je da pacijenti sa osetljivim želucem uzimaju ibuprofen sa hranom.

Brufen retard tablete se uzimaju sa dovoljnom količinom vode. Treba ih progutati cele, bez žvakanja, lomljenja, drobljenja ili sisanja kako bi se izbegla neprijatnost u ustima i iritacija grla.

## **4.3. Kontraindikacije**

Kontraindikacije za primenu leka Brufen retard su:

- preosetljivost na ibuprofen ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1
- aktivni ili od ranije poznati rekurentni peptički ulkus ili gastrointestinalna hemoragija (2 ili više različitih epizoda potvrđene ulceracije ili krvarenja)
- teška insuficijencija jetre
- teška srčana insuficijencija (NYHA IV)
- teška insuficijencija bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 mL/min)
- stanja koja uključuju povećanu mogućnost krvarenja
- gastrointestinalno krvarenje ili perforacije povezane sa ranijom primenom NSAIL
- treći trimestar trudnoće

Zbog ukrštenih reakcija, Brufen retard ne treba davati pacijentima koji su ispoljili simptome astme, rinitisa ili urtikarije nakon primene aspirina ili drugih NSAIL.

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

### Opšta upozorenja

Neželjena dejstva se mogu minimizirati primenom najniže efikasne doze u najkraćem mogućem periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

Kao i drugi NSAIL i ibuprofen može maskirati znake infekcije.

Kod dugotrajne primene bilo kog leka protiv bolova može se javiti glavobolja koja se ne sme lečiti povećanjem doze.

Pri istovremenoj upotrebi alkohola i NSAIL, može doći do povećane učestalosti neželjenih reakcija vezanih za aktivnu supstancu, posebno onih koji se odnose na gastrointestinalni trakt ili centralni nervni sistem.

Postoje izvesni dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uticati na plodnost žena efektom na ovulaciju. Proces je reverzibilan nakon prekida terapije.

### Kardiovaskularni efekti

Odgovarajuće praćenje i savetovanje je neophodno kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom srčanom insuficijencijom u anamnezi, jer je u toku primene NSAIL opisana retencija tečnosti i nastanak edema.

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito u visokim dozama (2400 mg na dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Sveobuhvatne epidemiološke studije ne ukazuju da je primena niskih doza ibuprofena (npr.  $\leq$  1200 mg/dan) povezana sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Pacijente sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II–III), ustanovljenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem treba lečiti ibuprofenom tek nakon pažljivog razmatranja i uz izbegavanje primene visokih doza ibuprofena (2400 mg/dan). Pažljivo razmatranje treba da se sprovede i pre uvođenja dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanka kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), posebno ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Potreban je oprez pri lečenju pacijenata sa ranije dijagnostikovanom hipertenzijom i/ili srčanom insuficijencijom, jer su prijavljeni zadržavanje tečnosti i edem povezani sa primenom NSAIL.

### Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije

Postoji značajna povezanost između doze i ozbiljnog gastrointestinalnog krvarenja. Treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena i drugih NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Stariji pacijenti su u većem riziku od nastanka neželjenih reakcija pri primeni NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija koje mogu biti sa smrtnim ishodom.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije ili perforacije koje potencijalno mogu biti sa smrtnim ishodom, opisane su kod svih NSAIL, bilo kada u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći sa povećanjem doze NSAIL, kod pacijenata sa anamnezom ulkusne bolesti, naročito ako je bila udružena sa hemoragijom i perforacijom (videti odeljak 4.3) i kod starijih osoba. Kod ovih pacijenata terapiju treba početi sa najnižom mogućom dozom.

Kod ovih pacijenata i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju gastrointestinalne komplikacije (videti nastavak teksta i odeljak 4.5), potrebno je razmotriti uvođenje kombinovane terapije sa protektivnim supstancama (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Pacijente sa gastrointestinalnim oboljenjima u anamnezi, naročito starije osobe, treba savetovati da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalna krvarenja), posebno u početnim fazama terapije i ako se simptomi nastave da potraže pomoć lekara.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju lekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombolitici kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se kod pacijenata na terapiji ibuprofenom pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, terapiju treba obustaviti.

Oprez je potreban pri primeni NSAIL kod pacijenata koji u anamnezi imaju ulcerozni kolitis ili *Crohn*-ovu bolest, jer se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8).

#### Renalni efekti

Potreban je oprez pri uvođenju terapije ibuprofenom kod dehidriranih pacijenata. Prisutan je rizik od oštećenja bubrega naročito kod dehidrirane dece, adolescenata i starijih osoba.

Dugotrajna primena ibuprofena, kao i drugih NSAIL, može dovesti do renalne papilarne nekroze, kao i drugih patoloških promena bubrega. Renalna toksičnost primećena je kod pacijenata kod kojih renalni prostaglandini imaju kompenzatornu ulogu u održavanju renalne perfuzije. Kod ovih pacijenata primena NSAIL može dovesti do dozno-zavisnog smanjenja stvaranja prostaglandina i posledično do sniženog protoka krvi kroz bubrege, što može usloviti nastanak bubrežne insuficijencije. Pacijenti sa najvećim rizikom od ove reakcije su pacijenti sa postojećom insuficijencijom bubrega, insuficijencijom srca, oslabljenom funkcijom jetre, stariji pacijenti kao i pacijenti na terapiji ACE inhibitorima i diureticima. Simptomi se obično povlače obustavom terapije.

Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, jetre ili srca koristiti najnižu efikasnu dozu u što kraćem periodu i pratiti funkciju bubrega, naročito kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji (videti takođe odeljak 4.3).

#### Hematološki efekti

Ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita i tako produžiti vreme krvarenja.

#### Respiratorni poremećaji

Oprez je potreban pri primeni ibuprofena kod pacijenata koji boluju ili su prethodno u anamnezi imali bronhijalnu astmu, hronični rinitis ili alergijska oboljenja, jer je prijavljeno da ibuprofen može da izazove bronhospazam, urtikariju ili angioedem kod ovih pacijenata.

#### Dermatološki efekti

Primena NSAIL veoma retko može dovesti do izuzetno ozbiljnih reakcija na koži koje potencijalno mogu imati smrtni ishod, kakve su ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza (videti odeljak 4.8). Najveći rizik od nastanka ovih reakcija je na početku terapije, u većini slučajeva u prvom mesecu lečenja. Terapiju ibuprofenom treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili drugih znakova preosetljivosti.

#### Infekcije i infestacije

Izuzetno, varicela može biti uzrok ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekih tkiva.

Ne može se isključiti uloga NSAIL u pogoršanju ovih infekcija. Zbog toga se preporučuje izbegavanje primene leka Brufen retard u slučaju varicele.

#### Aseptični meningitis

U retkim slučajevima kod pacijenata na terapiji ibuprofenom opisana je pojava aseptičnog meningitisa. Iako se aseptični meningitis češće javlja kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom i drugim bolestima vezivnog tkiva, prijavljeni su slučajevi i kod pacijenata koji nisu imali hronične bolesti.

Pacijente sa gastrointestinalnim problemima, sistemskim eritemskim lupusom, hematološkim ili poremećajima koagulacije i astmom treba pažljivo pratiti tokom lečenja NSAIL, s obzirom na to da NSAIL mogu dovesti do pogoršanja njihovog stanja.

Brufen retard nije pogodan za decu mlađu od 12 godina.

#### 4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

*Sledeće kombinacije sa lekom Brufen retard treba izbegavati:*

*Antikoagulansi:* NSAIL mogu da pojačaju dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin. Eksperimentalne studije ukazuju da ibuprofen pojačava uticaj varfarina na vreme krvarenja. NSAIL i dikumarolska grupa se metabolišu istim enzimom, CYP2C9.

*Inhibitori agregacije trombocita:* NSAIL ne treba kombinovati sa inhibitorima agregacije trombocita kao što je tiklopidin zbog dodatne inhibicije funkcije trombocita (videti u nastavku teksta).

*Metotreksat:* NSAIL mogu inhibirati tubularnu sekreciju i metaboličkim interakcijama smanjiti eliminaciju metotreksata. Zbog toga kod primene visokih doza metotreksata uvek treba izbeći primenu NSAIL (videti u nastavku teksta).

*Acetilsalicilna kiselina:* istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanja rizika od neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira učinak niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj upotrebi. Iako postoje nejasnoće oko ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može redukovati kardioprotektivne efekte niskih doza acetilsalicilne kiseline, dok povremena upotreba ibuprofena nema klinički značajno dejstvo (videti odeljak 5.1).

*Kardiotonični glikozidi:* NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati nivo kardiotoničnih glikozida u plazmi (npr. digoksin).

*Mifepriston:* smanjena efikasnost leka teoretski se može dogoditi zbog osobina NSAIL da inhibiraju sintezu prostaglandina. Ograničena saznanja ukazuju da istovremena primena NSAIL uključujući i acetilsalicilnu kiselinu na dan primene prostaglandina ne utiče nepovoljno na efekte mifepristona ili prostaglandina na sazrevanje cerviksa ili kontraktilnost uterusu i ne smanjuje kliničku efikasnost medicinskog prekida trudnoće.

*Derivati sulfoniluree:* retko je opisivana hipoglikemija kod pacijenata koji su na terapiji sulfonilureom i koji su primali ibuprofen.

*Zidovudin:* postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroze i hematoma kod HIV (+) osoba sa hemofilijom koje istovremeno primaju zidovudin i ibuprofen.

*Sledeće kombinacije sa lekom Brufen retard mogu zahtevati prilagođavanje doze:*

NSAIL mogu umanjiti efekte diuretika i antihipertenziva. Diuretici takođe mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL.

NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.

*Litijum:* ibuprofen smanjuje bubrežni klirens litijuma, a kao rezultat toga nivo litijuma u serumu može porasti. Kombinaciju treba izbegavati ukoliko nije moguće postići česte kontrole serumskog litijuma i smanjenje doze litijuma.

*ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina-II:* povećan je rizik od akutne bubrežne insuficijencije, obično reverzibilno, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (npr. dehidrirani i/ili stariji pacijenti) kada se ACE inhibitori ili angiotenzin-II antagonisti daju istovremeno sa NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2. Kombinaciju, dakle, treba dati pažljivo primenjivati kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, naročito kod starijih. Pacijente treba adekvatno hidrirati i proveravati bubrežnu funkciju nakon započinjanja kombinovanog lečenja i u redovnim intervalima tokom lečenja (videti odeljak 4.4).

*Beta-blokatori:* NSAIL onemogućavaju antihipertenzivni efekat lekova koji blokiraju beta-adrenreceptore.

*Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI):* i SSRI i NSAIL povećavaju rizik od krvarenja, npr. iz gastrointestinalnog trakta. Ovaj rizik se povećava kombinovanom terapijom. Mehanizam se može povezati sa mogućim smanjenjem preuzimanja serotonina u trombocite (videti odeljak 4.4).

*Ciklosporin:* smatra se da istovremena primena NSAIL i ciklosporina povećava rizik od nefrotoksičnosti usled smanjene sinteze prostaciklina u bubrežima. Zbog toga, u slučaju kombinovanog lečenja treba pratiti bubrežnu funkciju.

*Kaptopril:* eksperimentalne studije ukazuju na to da ibuprofen neutrališe dejstvo kaptoprila na izlučivanje natrijuma.

*Holestiramin:* istovremena primena ibuprofena i holestiramina smanjuje (za 25%) resorpciju ibuprofena. Ove lekove treba dati u intervalu od najmanje 2 sata.

*Tiazidi, tiazidima slični lekovi i diuretici petlje:* NSAIL mogu delovati suprotno diuretičkom efektu furosemida i bumetanida, verovatno kroz inhibiciju sinteze prostaglandina. Takođe, mogu delovati suprotno antihipertenzivnom efektu tiazida.

*Takrolimus:* smatra se da istovremena primena NSAIL i takrolimusa povećava rizik od nefrotoksičnosti zbog smanjene sinteze prostaciklina u bubrežima. Zbog toga, u slučaju kombinovane primene treba pažljivo pratiti bubrežnu funkciju.

*Metotreksat:* treba uzeti u obzir rizik od potencijalne interakcije između NSAIL i metotreksata pri primeni niskih doza metotreksata, posebno kod pacijenata sa bubrežnim poremećajem. Kad god se daje kombinovana terapija, treba pratiti bubrežnu funkciju. Posebno treba obratiti pažnju ako se NSAIL i metotreksat daju u roku od 24 sata, jer se koncentracije metotreksata u plazmi mogu povećati, što dovodi do povećane toksičnosti (videti prethodno).

*Kortikosteroidi:* istovremena primena povećava rizik od nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.

*Inhibitori agregacije trombocita:* povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti prethodno).

*CYP2C9 inhibitori:* istovremena primena ibuprofena i CYP2C9 inhibitora može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori), zabeležena je povećana izloženost S(+)-ibuprofenu za oko 80 do 100%. Smanjenje doze ibuprofena treba razmotriti kada se istovremeno primenjuju snažni CYP2C9 inhibitori, naročito kada se primenjuju visoke doze ibuprofena zajedno sa vorikonazolom ili flukonazolom.

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može neželjeno uticati na trudnoću i/ili na embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od spontanih pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1% do oko 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa povećanjem doze i dužine terapije. Kod životinja je pokazano da je primena inhibitora sinteze prostaglandina povećala pre- i postimplatacione gubitke i embrio/fetalnu smrtnost. Pored toga, povećana je incidenca različitih malformacija kod životinja, uključujući kardiovaskularne, ukoliko se inhibitori sinteze prostaglandina daju u periodu organogeneze. Brufen retard ne treba primenjivati u toku prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je neophodno. Ako Brufen retard koriste žene koje pokušavaju da zatrudne ili koje su u prvom i drugom trimestru trudnoće, doze treba da su najniže, a terapija što je kraće moguća.

U toku trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećim rizicima:

- kardiopulmonalna toksičnost (sa preranim zatvaranjem *ductus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom)
- renalna disfunkcija koja može da progredira u renalnu insuficijenciju sa oligohidramnizom.

Primena inhibitora sinteze prostaglandina na kraju trudnoće može imati sledeće rizike po majku ili novorođenče:

- produženje vremena krvarenja
- inhibicija kontrakcija uterusa što može dovesti do odlaganja ili usporavanja porođaja.

Zbog toga je Brufen retard kontraindikovano u trećem trimestru trudnoće.

#### Dojenje

Ibuprofen se izlučuje u majčino mleko, ali je rizik po odojče pri kratkotrajnoj primeni terapijskih doza malo verovatan. U slučaju dugotrajne primene treba razmotriti prekid dojenja.

#### Plodnost

Upotreba ibuprofena može uticati na plodnost i nije preporučljiva kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća da zatrudne ili se leče od neplodnosti, treba razmotriti prekid primene ibuprofena.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Primena ibuprofena kod pojedinih pacijenata može uticati na vreme reagovanja. Ovo treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtevaju povećanu budnost, npr. vožnja automobila. Ovo se u najvećoj meri odnosi na kombinovanu primenu sa alkoholom. Nisu sprovedene studije.

### **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjena dejstva prijavljena za ibuprofen slična su onima kao kod primene drugih NSAIL.

Gastrointestinalni poremećaji: najčešće zabeležena neželjena dejstva su gastrointestinalni poremećaji. Mučnina, povraćanje, dijareja, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerativni stomatitis, gastrointestinalno krvarenje i pogoršanje kolitisa i *Crohn*-ove bolesti (videti odeljak 4.3) mogu se javiti posle primene ibuprofena. Ređe se mogu javiti gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca i gastrointestinalne perforacije.

Gastrointestinalni ulkusi, perforacije i krvarenje ponekad mogu biti sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih pacijenata (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: u izuzetnim slučajevima, mogu da se jave ozbiljne infekcije kože i komplikacije na mekom tkivu u toku infekcije varicelom. Opisana su pogoršanja inflamacija povezanih sa infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) tokom primene NSAIL.

Kardiološki i vaskularni poremećaji: kliničke studije pokazuju da upotreba ibuprofena u visokim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika za arterijske trombotiske događaje (npr. infarkt miokarda ili moždani udar, videti odeljak 4.4).

Edem, hipertenzija i srčana insuficijencija su prijavljeni tokom terapije sa NSAIL.

Poremećaji krvi i limfnog sistema: ibuprofen može dovesti do produženog vremena krvarenja reverzibilnom inhibicijom agregacije trombocita.

Infekcije i infestacije: u većini prijavljenih slučajeva aseptičnog meningitisa u osnovi je bilo neko autoimuno oboljenje (naročito sistemski eritemski lupus i mešovita oboljenja vezivnog tkiva).

Sledeće neželjene reakcije mogu biti povezane sa ibuprofenom i prikazane su prema MedDRA klasifikaciji učestalosti: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena reakcija
Infekcije i infestacije	Povremeno	rinitis
	Retko	aseptični meningitis (videti odeljak 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	leukopenija, trombocitopenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	hipersenzitivnost
	Retko	anafilaktička reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	nesanica, anksioznost
	Retko	depresija, konfuzija
Poremećaji nervnog sistema	Često	glavobolja, vrtoglavica
	Povremeno	parestezija, pospanost
	Retko	optički neuritis
Poremećaji oka	Povremeno	oštećenje vida
	Retko	toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	oštećenje sluha
	Retko	tinitus, vertigo
Respiratorini, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremeno	astma, bronhospazam, dispnea
Gastrointestinalni poremećaji	Često	dispepsija, dijareja, mučnina, povraćanje, abdominalni bol, flatulencija, konstipacija, melena, hematemeza, gastrointestinalno krvarenje
	Povremeno	gastritis, ulkus duodenuma, ulkus želuca, ulceracije u ustima, gastrointestinalne perforacije
	Veoma retko	pankreatitis
	Nepoznato	pogoršanje kolitisa i <i>Crohn</i> -ove bolesti
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	hepatitis, žutica, abnormalna funkcija jetre
	Retko	povreda jetre
	Veoma retko	insuficijencija jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip
	Povremeno	urtikarija, pruritus, purpura, angioedem, reakcije fotosenzitivnosti
	Veoma retko	teški oblici reakcija na koži (multiformni eritem, bulozne reakcije, uključujući <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznato	reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremeno	različiti oblici nefrotoksičnosti kao što su tubulointersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i insuficijencija bubrega
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	umor
	Retko	edem
Kardiološki poremećaji	Nepoznato	srčana insuficijencija, infarkt miokarda (videti odeljak 4.4)
Vaskularni poremećaji	Nepoznato	hipertenzija



## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

### *Toksičnost*

Rizik za pojavu simptoma je pri dozama >80-100 mg/kg. Pri dozama >200 mg/kg postoji rizik od teških simptoma, mada sa značajnim varijacijama između pojedinaca. Doza od 560 mg/kg kod deteta uzrasta 15 meseci izaziva jaku intoksikaciju, 3,2 g kod 6-godišnjaka blago do umereno trovanje, 2,8-4 g kod jednoipogodišnjaka, a 6 g kod 6-godišnjaka do teške intoksikacije čak i nakon gastrične lavaže, 8 g kod odraslih dovodi do umerene intoksikacije, a >20 g kod odraslih do veoma teške intoksikacije. 8 g datih 16-godišnjaku utiče na bubrege, a 12 g u kombinaciji sa alkoholom datih tinejdžeru doveli su do akutne tubularne nekroze.

### *Simptomi*

Najčešće prijavljeni simptomi predoziranja su u vezi sa gastrointestinalnim traktom, npr. mučnina, povraćanje (moguće sa pojavom krvi), bol u abdomenu, glavobolja, tinitus, konvulzija i nistagmus. Pri visokim dozama javljaju se gubitak svesti, konvulzije (uglavnom kod dece). Prijavljeni su i slučajevi bradikardije, pada krvnog pritiska, metaboličke acidoze, hipernatremije, oštećenja bubrega, hematurije, mogućeg oštećenja jetre, hipotermija i akutni respiratorni distress sindrom.

### *Terapijske mere*

Razmotriti primenu gastrične lavaže, aktivnog uglja. U slučaju gastričnih tegoba dati antacide. U slučaju hipotenzije intravenski dati tečnost i ukoliko je potrebno dodatne inotropne mere. Potrebno je omogućiti diurezu. Korigovati acido-bazne poremećaje i poremećaje elektrolita. Primeniti i drugu simptomatsku terapiju.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antiinflamatorni i antireumatski proizvodi; derivati propionske kiseline

**ATC šifra:** M01AE01

Brufen retard pripada grupi nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL). Sadrži derivat propionske kiseline p-izobutil-hidrotropnu kiselinu pod generičkim imenom ibuprofen. Ibuprofen ima analgetsko, antiinflamatorno i antipiretsko dejstvo. Antiflogistički efekat je uporediv sa aspirinom i indometacinom. Farmakološki efekat ibuprofena verovatno je povezan sa njegovom osobinom da inhibira sintezu prostaglandina. Ibuprofen produžava vreme krvarenja kroz reverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita.

Eksperimentalni podaci ukazuju da, pri istovremenoj upotrebi, primena ibuprofena može kompetitivno inhibirati efekte malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Neke farmakodinamske studije su pokazale da primena jedne doze od 400 mg ibuprofena 8 sati pre ili pola sata nakon primene aspirina (oblik sa trenutnim oslobađanjem, 81 mg) dovodi do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje

tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako postoje nejasnoće oko ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može redukovati kardioprotektivne efekte niskih doza acetilsalicilne kiseline, dok povremena upotreba ibuprofena nema klinički značajno dejstvo (videti odeljak 4.5).

Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u bubrežima. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ovo dejstvo nema posebnog značaja. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, srčanom dekompenzacijom ili insuficijencijom jetre i stanjima koja uključuju promene zapremine plazme, inhibicija sinteze prostaglandina može da dovede do akutne bubrežne insuficijencije, zadržavanja tečnosti i zatajenja srca (videti odeljak 4.3).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

Nakon oralne primene, ibuprofen se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta sa bioraspoloživošću od 80-90%. Maksimalna koncentracija u serumu se postiže nakon 1-2 sata od primene formulacija sa trenutnim oslobađanjem. Brufen retard tablete sa produženim oslobađanjem obezbeđuju postepeno oslobađanje aktivne supstance, sporije u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem i sa nižim maksimumom koncentracije u plazmi koji se postiže oko 3 sata nakon primene. Kontinuirana resorpcija dovodi do duže prisutnih zadovoljavajućih koncentracija ibuprofena u plazmi tj. sistemske cirkulaciji. Rezultat toga je da se Brufen retard primenjuje jednom dnevno.

Farmakokinetički profil dve Brufen retard tablete sa produženim oslobađanjem u poređenju sa tabletama sa trenutnim oslobađanjem od 400 mg uzetim 4 puta dnevno, ukazuje da formulacija sa produženim oslobađanjem ima manju razliku u pikovima i padovima koncentracije u odnosu na tablete sa trenutnim oslobađanjem i stvara više srednje koncentracije u plazmi nakon 5, 10, 15 i 24 sata. Površina ispod krive koncentracije leka u funkciji vremena je slična kod tableta i sa trenutnim i sa produženim oslobađanjem.

Studije ukazuju da standardni obroci ne utiču na ukupnu bioraspoloživost.

### Distribucija

Ibuprofen se u značajnom procentu vezuje za proteine plazme (99%). Ibuprofen ima mali volumen distribucije, oko 0,12-0,2 L/kg kod odraslih.

### Biotransformacija

Ibuprofen se brzo metaboliše u jetri putem citohroma P450, prvenstveno CYP2C9, do dva neaktivna metabolita 2-hidroksiibuprofena i 3-karboksiibuprofena. Nakon oralne primene, nešto manje od 90% primenjene doze se može naći u urinu u obliku oksidativnih metabolita i njihovih glukuronskih konjugata. Veoma malo ibuprofena se izlučuje urinom u nepromenjenom obliku.

### Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata. Izlučivanje ibuprofena je gotovo potpuno 24 sata od poslednje doze.

### *Starije osobe*

U slučaju da nema oštećenja bubrežne funkcije, postoje samo male razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju putem urina između mlađih i starijih osoba, koje nisu klinički značajne.

### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primena leka Brufen retard kod dece mlađe od 12 godina.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega primećen je porast slobodnog (S)-ibuprofena, više PIK vrednosti za (S)-ibuprofen i visa PIK vrednost odnosa enantiomera (S/R) u poređenju sa zdravim osobama.

Kod pacijenata koji su u terminalnom stadijumu bolesti i koji su na dijalizi srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u poređenju sa 1% kod zdravih dobrovoljaca. Ozbiljna oštećenja bubrežne funkcije mogu da dovedu do akumulacije metabolita ibuprofena. Značaj ovog efekta još nije poznat. Metaboliti se mogu eliminisati hemodijalizom (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod oboljenja jetre uzrokovanih alkoholom, sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, farmakokinetički parametri nisu bili značajno izmenjeni.

Kod pacijenata sa cirozom i umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* skor 6-10) primena racemskog ibuprofena duplo je produžila poluvreme eliminacije, a značajno je smanjen PIK odnosa enantiomera (S/R) u odnosu na zdrave osobe, ukazujući na poremećaj metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (videti odeljak 4.2, 4.3 i 4.4).

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nije primenljivo.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro tablete:*

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
povidon;  
stearinska kiselina;  
ksantan guma

#### *Film obloga:*

hipromeloza;  
talk;  
titan-dioksid

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminijumski blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO BGP PRODUCTS SWITZERLAND GMBH BEOGRAD – NOVI BEOGRAD  
Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

## **8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04273-18-001

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 05.05.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 25.10.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

**Oktobar 2019.**