

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Brufen® OTC, 200 mg, film tablete

INN: ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg ibuprofena.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Jedna film tableta sadrži 13 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, duguljaste film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Brufen OTC je indikovano za odrasle i decu stariju od 12 godina.

Za kratkotrajnu simptomatsku terapiju:

Blagobolje do umerenog bola kao što su glavobolja, uključujući glavobolju kod migrene, neuralgija, zubobolja, bolove u mišićima i zglobovima, bolove u leđima, menstrualne bolove i bolove povezane sa prehladom.

Za snižavanje povišene telesne temperature kao i za otklanjanje simptoma prehlade i gripa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

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

Doza ibuprofena zavisi od životnog doba i od telesne mase pacijenta.

Maksimalna pojedinačna doza za odrasle i za adolescente ne sme da pređe 400 mg ibuprofena.

Pacijenti se moraju obratiti svom lekaru ukoliko se simptomi ne povuku ili se pogoršaju, ili ako je lek Brufen OTC potrebno primenjivati duže od 3 dana u slučaju povišene telesne temperature ili 5 dana u slučaju bolova.

Lek je namenjen za kratkotrajnu primenu.

Odrasli i deca starija od 12 godina:

Početna doza iznosi 200-400 mg i ona se po potrebi može ponoviti u dozama od 200-400 mg u intervalima od četiri sata, do maksimalno 1200 mg u toku 24 sata.

Deca mlađa od 12 godina:

Lek nije namenjen deci mlađoj od 12 godina.

Stariji pacijenti

Stariji pacijenti imaju povećan rizik od ozbiljnih posledica neželjenih reakcija. Ako je upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) neophodna, treba koristiti najmanju efektivnu dozu i to u najkraćem mogućem periodu. Tokom terapije NSAIL pacijenta treba redovno nadgledati zbog krvarenja iz gastrointestinalnog trakta. Ako je oštećena funkcija bubrega ili jetre, doziranje treba proceniti pojedinačno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

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

Način primene

Da bi se postigao brži početak dejstva leka, doza se može uzimati na prazan želudac. Pacijentima sa osetljivim želucom preporučuje se uzimanje ibuprofena sa hranom.

Tablete leka Brufen OTC treba uzimati sa čašom vode. Tablete leka Brufen OTC treba progutati cele, a ne žvakati ih, lomiti, drobiti ili sisati da bi se izbegla neprijatnost u ustima i iritacija grla.

4.3. Kontraindikacije

Kontraindikacije za upotrebu leka Brufen OTC su:

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

Zbog ukrštenih reakcija, lek Brufen OTC ne treba da primenjuju pacijenti 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 smanjiti korišćenjem najmanje efektivne doze u najkraćem mogućem periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta).

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

Pri istovremenom konzumiranju alkohola i primeni NSAIL, može doći do povećane učestalosti neželjenih reakcija vezanih za aktivnu supstancu, posebno onih koji se tiču gastrointestinalnog trakta ili centralnog nervnog sistema.

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

Uticaj na kardiovaskularni sistem

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

Kliničke studije ukazuju da primena ibuprofena, naročito u velikim 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 malih doza ibuprofena (npr. ≤ 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 velikih doza ibuprofena (2400 mg/dan).

Pažljivo razmatranje treba da se sprovede i pre uvođenja dugoročne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), posebno ako su potrebne velike 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 teškog gastrointestinalnog krvarenja. Treba izbegavati istovremenu primenu ibuprofena i drugih NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2).

Kod starijih pacijenata je povećan rizik od nastanka neželjenih reakcija pri primeni NSAIL, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacija koje mogu biti sa smrtnim ishodom.

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

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija i perforacija je veći da 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 najmanjom mogućom dozom.

Kod ovih pacijenata i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova koji povećavaju gastrointestinalne komplikacije (videte tekst u nastavku 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 pacijente, 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 prekinuti.

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

Uticao na bubrege

Potreban je oprez pri uvođenju terapije ibuprofenom kod dehidriranih pacijenata. U riziku od oštećenja bubrega su naročito dehidrirana deca, adolescent i stariji pacijenti.

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 smanjenog protoka krvi kroz bubrege, što može usloviti nastanak insuficijencije bubrega. Pacijenti sa najvećim rizikom od ove reakcije su pacijenti sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega, srčanom insuficijencijom, oštećenjem funkcije jetre, stariji pacijenti kao i pacijenti na terapiji ACE inhibitorima i diureticima. Simptomi se normalno povlače obustavom terapije.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, jetre ili srca koristiti najmanju efektivnu dozu u što kraćem vremenskom periodu i pratiti funkciju bubrega, naročito kod pacijenata koji dugo uzimaju lek (videti odeljak 4.3).

Hematološka dejstva

Ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita i 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.

Alergijske reakcije

Ozbiljne reakcije akutne preosetljivosti (na primer anafilaktički šok) su veoma retko primećene. Pri prvim znacima preosetljivosti nakon primene, terapija sa ibuprofenom se mora odmah prekinuti. Medicinske mere koje se primenjuju, u skladu sa simptomima, moraju biti započete od strane stručnog osoblja.

Oprez je potreban kod pacijenata koji su imali reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije prilikom primene drugih supstanci, budući da mogu da imaju povećani rizik od reakcija preosetljivosti tokom primene ibuprofena.

Oprez je potreban kod pacijenata koji pate od polenske groznice, polipa u nosu ili hroničnih opstruktivnih bolesti pluća budući da postoji povećani rizik od alergijskih reakcija. Može doći do napada astme (takozvana analgezijska astma), *Quincke*-ov edem ili urtikarija.

Dermatološka dejstva

Primena NSAIL veoma retko može dovesti do izuzetno ozbiljnih reakcija kože i 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. Prijavljeni su slučajevi akutne generalizovane egzantematozne pustuloze (AGEP) povezani sa proizvodima koji sadrže ibuprofen. Terapiju ibuprofenom treba prekinuti pri prvoj pojavi osipa na koži, mukoznih lezija ili drugih znakova preosetljivosti.

Infekcije i infestacije

Izuzetno, varicele 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 OTC u slučaju varicele.

Maskiranje simptoma osnovnih infekcija

Lek Brufen OTC može maskirati simptome infekcije, što može dovesti do odloženog započinjanja odgovarajućeg lečenja i time pogoršati ishod infekcije. Ovo je primećeno kod bakterijske vanbolnički stečene pneumonije i bakterijskih komplikacija varicele. Kada se lek Brufen OTC daje za povišenu telesnu temperaturu ili ublažavanje bolova u vezi sa infekcijom, savetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se obrati lekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

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.

Stanje pacijenata 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.

Informacije vezane za pomoćne supstance

Lek Brufen OTC film tablete sadrže laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, potpunim nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, i suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sledeće kombinacije sa lekom Brufen OTC treba izbegavati:

Antikoagulansi: NSAIL mogu da pojačaju dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin. Eksperimentalne studije ukazuju da ibuprofen pojačava dejstvo 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 velikih doza metotreksata uvek treba izbeći primenu NSAIL (videte u nastavku teksta).

Acetilsalicilna kiselina: istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se ne preporučuje zbog povećane mogućnosti za nastanak neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita pri istovremenoj upotrebi. Iako postoje nepoznanice pri ekstrapolaciji podataka u kliničku situaciju, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo malih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nijedan klinički relevantni efekat nije verovatan pri povremenoj primeni ibuprofena (videti odeljak 5.1).

Kardiotonični glikozidi: NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju 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 neželjeno na dejstva mifepristona ili prostaglandina na sazrevanje cerviksa ili kontraktilnost uterusa i ne smanjuje kliničku efikasnost medicinskog prekida trudnoće.

Derivati sulfoniluree: retko je opisivana hipoglikemija kod pacijenata koji su na terapiji derivatima sulfoniluree 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 OTC mogu zahtevati prilagođavanje doze:

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

NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.

Litijum: ibuprofen smanjuje renalni klirens litijuma, a kao rezultat tome koncentracija litijuma u serumu može se povećati. Kombinaciju treba izbegavati ukoliko nije moguće postići česte kontrole litijuma u serumu i smanjenje doze litijuma.

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

Beta-blokatori: NSAIL onemogućavaju antihipertenzivno dejstvo lekova koji blokiraju beta-adrenoreceptore.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors, 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 bubrezima. Zbog toga, u slučaju kombinovanog lečenja treba pratiti funkciju bubrega.

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 Henleove petlje: NSAIL mogu delovati suprotno diuretičkom dejstvu furosemda i bumetanida, verovatno kroz inhibiciju sinteze prostaglandina. Takođe, mogu delovati suprotno antihipertenzivnom dejstvu tiazida.

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

Metotreksat: treba uzeti u obzir rizik od potencijalne interakcije između NSAIL i metotreksata pri primeni male doze metotreksata, posebno kod pacijenata sa poremećajem bubrega. Kad god se daje kombinovana terapija, treba pratiti funkciju bubrega. 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 substrat). 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 velike 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 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 postimplantacione 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. Od 20. nedelje trudnoće, upotreba leka Brufen OTC može da izazove oligohidramnion kao posledicu poremećaja funkcije bubrega fetusa. Ovo može da nastane ubrzo nakon započinjanja terapije i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, bilo je izveštaja o konstrikciji *ductus arteriosus*-a nakon primene leka tokom drugog trimestra, koji se povukao nakon prestanka lečenja. Zbog toga, lek Brufen OTC ne treba primenjivati tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ukoliko je neophodno. Ako lek Brufen OTC koriste žene koje pokušavaju da zatrudne ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doze treba da budu najmanje, a terapija što je moguće kraća. Treba razmotriti prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije *ductus arteriosus*-a nakon primene ibuprofena tokom nekoliko dana počevši od 20. nedelje gestacije i nadalje. Treba prekinuti primenu leka Brufen OTC ukoliko se jave oligohidramnion ili konstrikcija *ductus arteriosus*-a.

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

- kardiopulmonalna toksičnost (prerana konstrikcija/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija)
- poremećaj funkcije bubrega koja može da progredira u renalnu insuficijenciju sa oligohidramnionom (videte tekst iznad).

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 lek Brufen OTC kontraindikovano u trećem trimestru trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen se izlučuje u majčino mleko, ali je rizik po odojčce 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.

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, ulcerozni 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 komplikacije infekcija kože i mekih tkiva tokom 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 velikim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika za arterijske trombotičke 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 autoimunsko 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, izmenjena 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) akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP)
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	zamor
	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

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, konfuzija i nistagmus. Pri velikim 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, hipotermije i akutnog respiratornog distress sindroma.

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

Mehanizam dejstva

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

Klinička efikasnost i bezbednost

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 trombotsana 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 malih doza acetilsalicilne kiseline. Smatra se da povremena upotreba ibuprofena nema klinički značajno dejstvo (videte odeljak 4.5).

Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u bubrezima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega ovo dejstvo nema posebnog značaja. Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, srčanom dekompenzacijom ili insuficijencijom jetre i stanjima koja uključuju promene zapremine plazme, inhibicija

sinteze prostaglandina može da dovede do akutne insuficijencije bubrega, 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 do 90%. Maksimalna koncentracija u serumu se postiže nakon 1-2 sata od primene. Ukoliko se uzima sa hranom, maksimalne koncentracije u serumu su manje i postižu se sporije nego kada se uzima na prazan stomak. Hrana ne utiče 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.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

U slučaju da nema oštećenja funkcije bubrega, 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 OTC 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 viša 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 funkcije bubrega 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

Nema pretkliničkih podataka koji bi bili od značaja za procenu bezbednosti, izuzev podataka koji su ranije navedeni u ovom Sažetku karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
kroskarameloza-natrijum;
laktoza, monohidrat;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
natrijum-laurilsulfat;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

hipromeloza;
talk;
titan-dioksid (E171)

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 blister (PVC/Al) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film 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

VIATRIS HELATHCARE D.O.O.

Bulevar Mihajla Pupina 115a, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04022-22-001

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

Datum prve dozvole: 25.09.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.