

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

BRUFEN RETARD/БРУФЕН РЕТАРД 800 mg, таблета со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна состојка: ibuprofen 800 mg.

За целосна листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување

Бела, овална, таблета со продолжено ослободување со димензии приближно 21 x 10 mm.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Бруфен Ретард е индициран кај возрасни и адолесценти.

Симптоматски третман на болка и воспаление кај ревматоиден артритис и остеоартритис.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Третманот треба да започне со земање на најмалата доза за која се смета дека ќе биде ефикасна, а која подоцна може да биде прилагодена зависно од одговорот на терапијата и евентуалните несакани дејства. При долгорочен третман, треба да се цели кон ниска доза за одржување.

Ризикот од несакани дејства може да се сведе на минимум со земање на најмалата доза во најкраток временски период на траење кој е потребен да се постигне контрола на симптомите. (Видете под 4.4)

Возрасни и деца над 12 годишна возраст (≥ 40 kg):

Две таблети навечер. Дозата може да се зголеми на максимум три таблети, поделени на утринска и вечерна доза. Максималната доза за 24-часовен период е 2400 mg.

Таблетите треба да се *проголтаат цели*, со најмалку половина чаша вода.

Пациентите кои имале диспепсија или гастроинтестинално крварење кога земале други орални антифлогистички лекови добро го поднесуваат ибупрофенот, но треба редовно да се следат кога за прв пат ќе почнат терапија со Бруфен Ретард.

Педијатриска популација

Бруфен Ретард не се препорачува за употреба кај деца под 12 години.

Повозрасни пациенти

Повозрасните лица се под зголемен ризик од сериозни последици од несакани дејства. Доколку НСАИЛ се сметаат за неопходни, тие треба да се земаат во најминималната ефикасна доза и



во најкусиот терапевтски период. Пациентите треба да бидат редовно следени за појава на ГИ крвавења во текот на терапијата со НСАИЛ. Доколку постои нарушување на бубрежната и хепаталната функција, во тие случаи дозата треба да се прилагоди индивидуално.

Ренално нарушување

Треба да се внимава при дозирање на ибупрофен кај пациенти со бубрежно нарушување. Дозата треба да се процени индивидуално. Таа треба да се одржува колку што е можно пониска и треба да се следи реналната функција (видете поглавја 4.3, 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување

Треба да се внимава при дозирање кај пациенти со хепатално нарушување. Дозата треба да се процени индивидуално и да се одржува колку што е можно пониска (видете делови 4.3, 4.4 и 5.2).

Начин на употреба

Кај пациенти со чувствителен стомак се препорачува да земаат ибупрофен со храна. Бруфен Ретард таблетите со продолжено дејство треба да се земаат со чаша вода. Бруфен Ретард таблетите со продолжено дејство треба да се голтаат цели, да не се цвакаат, кршат, дробат или шмукаат за да се избегне оралната нелагодност и иритацијата на грлото.

4.3. Контраиндикации

Бруфен Ретард е контраиндициран кај пациенти со хиперсензитивност на активната супстанција или некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Активен гастричен или дуоденален улкус или историја на рекурентен гастроинтестинален улкус/крварење (две или повеќе јасни епизоди на докажливи улцерации или крварење).

Тешка хепатална инсуфициенција.

Тешка срцева инсуфициенција (NYHA Класа IV).

Тешка ренална инсуфициенција (гломеруларна филтрација под 30 mL/min).

Состојби кои се поврзани со зголемена тенденција кон крварење.

Гастроинтестинално крварење или перфорација, поврзани со претходната терапија со НСАИЛ.

Последно тромесечие од бременоста.

Поради вкрстени реакции, Бруфен Ретард не треба да се дава на пациенти кои имаат развиено симптоми на астма, уртикарија или ринитис по земање на аспирин или други НСАИЛ.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Општи предупредувања

Несаканите дејства можат да се минимизираат со земање на најмалата доза во текот на најкраткиот период потребен за контрола на симптомите. (Видете под 4.2 и во делот за гастроинтестинални и кардиоваскуларни дејства наведени подолу.

При продолжена употреба на било какви лекови против болки, може да се појави главоболка која не смее да се третира со зголемени дози на лекот.

Преку истовремена конзумација на алкохол, несаканите дејства поврзани со активната супстанција, особено оние кои се однесуваат на гастроинтестиналниот тракт или централниот нервен систем, може да се зголемат при употреба на НСАИЛ.

Постојат докази дека лековите кои ја инхибираат синтезата на цикло-оксигеназа/простагландин може да предизвикаат нарушување на женската плодност со влијание врз овулацијата. Ова е реверзибилно со прекинување на третманот.



Кардиоваскуларни дејства

Потребно е соодветно следење и советување при употреба кај пациенти со историја на хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева инсуфициенција поради тоа што при терапијата со НСАИЛ биле забележани задршка на течности и едем.

Податоците од клиничките студии упатуваат на тоа дека употребата на ибупрофенот, особено при високи дози (2400 mg/ден) може да се поврзат со мало зголемување на ризикот од артериски тромботични настани (како на пример инфаркт на миокардот или мозочен удар). Целокупните епидемиолошки студии не укажуваат на тоа дека мала доза ибупрофен (на пр. ≤ 1200 mg/ден) е поврзана со зголемен ризик од артериска тромбоза.

Пациенти со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост (NYHA II-III), установена исхемична срцева болест, периферна артериска болест и/или цереброваскуларна болест треба да се третираат со ибупрофенот само по внимателно разгледување и треба да се избегнуваат високи дози (2400 mg/ден). Потребно е внимателно разгледување пред да се започне долгорочен третман кај пациенти со ризик фактори за кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), особено ако се потребни високи дози на ибупрофен (2400 mg/ден).

Потребна е претпазливост при лекување на пациенти со историја на хипертензија и/или срцева слабост, бидејќи е забележано задржување на течности и едем во врска со третманот со НСАИЛ.

Пријавени се случаи на Kounis синдром кај пациенти третирани со Бруфен Ретард. Синдромот Kounis е дефиниран како секундарни кардиоваскуларни симптоми на алергиска или хиперсензитивна реакција поврзана со стегане на коронарните артерии и потенцијално доведува до миокарден инфаркт.

Гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација

Постои силна врска помеѓу дозата и сериозно гастроинтестинално крварење. Треба да се избегнува истовремена администрација на ибупрофен и други НСАИЛ, вклучително и селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2).

Постарите пациенти се изложени на поголем ризик да развијат несакани дејства кога се третираат со НСАИЛ, особено гастроинтестинално крварење и перфорација, што може да биде фатално.

ГИ крварење, улцерација или перфорација, кои може да бидат фатални, биле пријавени кај сите НСАИЛ во било кој период од третманот, со или без предупредувачки симптоми или со историја на сериозни ГИ настани.

Ризикот од ГИ крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозата на НСАИЛ, кај пациенти со историја на чиреви, особено ако се искомплицираат со хеморагија или перфорација (види дел 4.3) и кај постари пациенти. Овие пациенти треба да започнат со терапија со најниска достапна доза.

За овие пациенти треба да се земе во предвид комбинираната терапија со мукозно-протективни лекови (на пример, мизопростол или инхибитори на протонска пумпа), како и за пациентите кои имаат потреба од истовремена употреба на ниска доза на аспирин или други лекови кои можат да го зголемат гастроинтестиналниот ризик (види подолу и дел 4.5).

Пациенти со историја на гастроинтестинални заболувања, особено доколку станува збор за постари лица, треба да внимаваат при појава на невообичаени абдоминални симптоми (посебно доколку дојде до гастроинтестинално крварење), особено во почетните фази на третманот и доколку вакви симптоми се појават да побараат медицинска помош.

Се советува внимание кај пациентите кои истовремено примаат лекови кои можат да го зголемат ризикот од улцерација или крварење, како што се оралните кортикостероиди, антикоагуланти како варфаринот, селективни серотонин-реапсорбирачки инхибитори или антиромбоцитни агенси како што е ацетил салицилната киселина/аспирин (види дел 4.5).

Доколку дојде до гастроинтестинално крварење или улцерација кај пациенти кои употребуваат ибупрофен, третманот треба да се прекине.



НСАИЛ треба да се употребуваат со внимание кај пациентите со историја на улцеративен колитис и Кророва болест, поради тоа што може да дојде до нивна егзацербација (види дел 4.8).

Ренално дејство

Се препорачува внимателност кај пациенти со значителна дехидрација. Постои ризик од ренално нарушување особено кај дехидрирани деца, адолесценти и постари лица. Како и со другите НСАИЛ, долготрајната администрација на ибупрофен резултира со папиларна некроза и други патолошки промени на бубрезите. Бубрежна токсичност е забележана и кај пациенти кај кои бубрежните простагландини имаат компензаторна улога во одржувањето на нормална бубрежна перфузија. Кај овие пациенти, администрацијата на НСАИЛ може да предизвика дозно зависно намалување на формирањето на простагландин и, исто така, на бубрежниот проток на крв, што може да предизвика бубрежна инсуфициенција. Оние кои се изложени на најголем ризик од ова се пациенти со ренално нарушување, срцева слабост, хепатална дисфункција, постари лица и пациенти на диуретици или АКЕ инхибитори. Симптомите обично се реверзибилни по повлекувањето на НСАИЛ. За пациенти со ренално, хепатално или срцево нарушување, користете ја најниската ефективна доза за најкратко можно времетраење и следете ја реналната функција, особено кај пациентите кои се лекуваат долго време (видете исто така во делот 4.3).

Хематолошко дејство

Ибупрофенот може да го попречи производството на тромбоцити (тромбоцитната агрегација) и со тоа да го продолжи времето на крвавење.

Респираторни нарушувања

Потребно е внимание доколку Бруфен Ретард се употребува кај пациенти кои страдаат од, или се со претходна историја на бронхијална астма, хроничен ринитис или алергиски заболувања бидејќи забележано е дека ибупрофен предизвикува бронхоспазам, уртикарија или ангиоедем кај такви пациенти.

Тешки кожни несакани реакции (SCARs)

Тешки кожни несакани реакции (SCARs), вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром) и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), кои можат да бидат опасни по живот или фатални, се пријавени во врска со употребата на ибупрофен (види дел 4.8). Повеќето од овие реакции се појавуваат во текот на првиот месец. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, ибупрофен треба веднаш да се прекине и да се разгледа алтернативен третман (како што е соодветно).

Инфекции и инфестации

По исклучок, варичелата може да биде извор на сериозни инфективни компликации на кожата и меките ткива.

Досега, не може да се исклучи придонесот на НСАИЛ во влошувањето на овие инфекции. Поради тоа, препорачливо е да се избегнува употреба на Бруфен Ретард во случај на варичела.

Маскирање на симптомите на основните инфекции

Бруфен Ретард може да ги маскира симптомите на инфекција, што може да доведе до одложено започнување на соодветен третман и со тоа да го влоши исходот на инфекцијата. Ова е забележано кај вонболнички стекнатите бактериски пневмонии стекната од бактериска заедница и бактериските компликации од варичела. Кога Бруфен Ретард се администрира за температура или ублажување на болка во врска со инфекција, се препорачува следење на

инфекцијата. Кога пациентот не е во болнички услови треба да се консултира со лекар доколку симптомите продолжат или се влошат.

Асептичен менингитис

Во ретки случаи забележан е асептичен менингитис кај пациенти кои се на терапија со ибупрофен. Иако е многу поверојатно да се јави кај пациенти со системски лупус еритематозус и е поврзан со заболување на сврзните ткива, бил забележан кај пациенти кои ги немаат основните хронични зболувања.

Пациентите со гастроинтестинални проблеми, СЛЕ, хематолошки или коагулациони нарушувања и астма треба внимателно да се третираат и внимателно да се следат за време на третманот со НСАИЛ, бидејќи нивната состојба може да се влоши со НСАИЛ.

Бруфен Ретард не е погоден за деца на возраст под 12 години.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Следниве комбинации со Бруфен Ретард треба да се избегнуваат:

Лекови од групата на дикумароли: НСАИЛ може да го зголемат ефектот на антикоагуланси како што е варфарин.

Експерименталните студии покажуваат дека го засилува влијанието на варфаринот врз времето на крварење. НСАИЛ и лековите од групата дикумароли се метаболизираат од истиот ензим, CYP2C9.

Антитромбоцитни агенси: НСАИЛ не треба да се комбинираат со антитромбоцитни агенси како што е тиклопидин поради адитивната инхибиција на функцијата на тромбоцитите (види подолу).

Метотрексат: НСАИЛ може да ја инхибираат тубуларната секреција на метотрексат и да го намалат клиренсот на метотрексат и како резултат на тоа може да дојде и до одредена метаболна интеракција со намален клиренс на метотрексатот. Според тоа, при третман со високи дози метотрексат секогаш треба да се избегнува препишување НСАИЛ (види подолу).

Ацетилсалицилна киселина: Истовремената администрација на ибупрофен и ацетилсалицилна киселина генерално не се препорачува поради зголемениот потенцијал на несакани дејства. Експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофен може компетитивно да го инхибира ефектот на малата доза на ацетилсалицилна киселина врз агрегацијата на тромбоцитите кога тие се дозираат истовремено. Иако постојат несигурности во врска со екстраполацијата на овие податоци во клиничката ситуација, не може да се исклучи можноста дека редовната, долготрајна употреба на ибупрофен може да го намали кардиопротективниот ефект на ниските дози на ацетилсалицилна киселина. Не се смета за веројатен клинички релевантен ефект кај повремениот употреба на ибупрофен (види дел 5.1).

Срцеви гликозиди: НСАИЛ може да ја влошат срцевата слабост, да го намалат ГФР и да ги зголемат нивоата на кардиоактивниот гликозид (на пр. дигоксин) во плазмата.

Мифепристон: Намалување на ефикасноста на лекот теоретски може да се јави поради антипростагландинските својства на НСАИЛ. Ограничените докази покажуваат дека коадминистрацијата на НСАИЛ на денот на администрација на простагландин не влијае негативно врз дејството на мифепристон или простагландин врз контрактилноста на грлото на матката или на матката и не ја намалува клиничката ефикасност на медицинското прекинување на бременоста.



Сулфонилуреа: Постојат ретки извештаи за хипогликемија кај пациенти на лекови за сулфонилуреа кои примаат и ибупрофен.

Зидовудин: Постојат докази за зголемен ризик од хемартроза и хематом кај ХИВ(+) хемофиличари кои примаат истовремена терапија со зидовудин и ибупрофен.

Следниве комбинации со Бруфен Ретард може да бараат прилагодување на дозата:
НСАИЛ може да го намалат ефектот на диуретиците и другите антихипертензивни агенси.
Диуретиците исто така може да го зголемат ризикот од нефротоксичност на НСАИЛ.
НСАИЛ може да го намалат излучувањето на аминоклиозидите.

Литиум: Ибупрофен го намалува бубрежниот клиренс на литиумот, како резултат на што, нивото на литиум во серумот може да се зголеми. Комбинацијата треба да се избегнува освен ако може да се прават чести проверки на серумскиот литиум и при тоа да се прави намалување на дозата на литиум.

АКЕ инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II: Постои зголемен ризик од акутна бубрежна инсуфициенција, обично реверзибилна, кај пациенти со ренално нарушување (на пр. дехидрирани и/или постари пациенти) кога третманот со АКЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин-II се дава истовремено со НСАИЛ, вклучително и инхибитори на селективна циклооксигеназа- 2. Затоа, комбинацијата треба внимателно да се дава кај пациенти со ренално нарушување, особено кај постари пациенти. Пациентите треба да бидат адекватно хидрирани и треба да се има во предвид потребата за проверка на реналната функција по започнувањето на комбинираниот третман и во редовни интервали за време на третманот (види дел 4.4).

Бета-блокатори: НСАИЛ го неутрализираат антихипертензивниот ефект на бета-адренорецепторните лекови.

Селективни инхибитори на ре-преземањето на серотонин (SSRIs): SSRI и НСАИЛ, секој по себе, повлекува зголемен ризик од крварење, на пр. од гастроинтестиналниот тракт. Овој ризик се зголемува со комбинирана терапија. Механизмот можеби е поврзан со намаленото преземање на серотонинот во тромбоцитите (види дел 4.4).

Циклоспорин: се смета дека истовремената администрација на НСАИЛ и циклоспорин може да го зголеми ризикот од нефротоксичност поради намалената синтеза на простаглицин во бубрезите. Според тоа, во случај на комбиниран третман, реналната функција мора внимателно да се следи.

Каптоприл: Експерименталните студии покажуваат дека ибупрофен го неутрализира ефектот на каптоприл врз екскрецијата на натриум.

Холестирамин: истовремената администрација на ибупрофен и холестирамин ја забавува и намалува (за 25%) апсорпцијата на ибупрофен. Овие лекови треба да се даваат во интервал од најмалку 2 часа.

Тиазиди, препарати поврзани со тиазиди и диуретици на јамка: НСАИЛ може да се спротивстават на диуретичното дејство на фуросемид и буметанид, можеби преку инхибиција на синтезата на простаглицин. Тие исто така можат да се спротивстават на антихипертензивното дејство на тиазидите.

Такролимус: се смета дека истовремената администрација на НСАИЛ и такролимус може да го зголеми ризикот од нефротоксичност поради намалената синтеза на простаглицин во



бубрезите. Според тоа, во случај на комбиниран третман, треба внимателно да се следи реналната функција.

Метотрексат: Ризикот од потенцијална интеракција помеѓу НСАИЛ и метотрексат, исто така, треба да се земе предвид во врска со третманот со ниски дози со метотрексат, особено кај пациенти со ренално нарушување. Секогаш кога се дава комбиниран третман, треба да се следи реналната функција. Потребно е внимание ако НСАИЛ и метотрексат се даваат во рок од 24 часа, бидејќи плазматските нивоа на метотрексат може да се зголемат, што резултира со зголемена токсичност (види погоре).

Кортикостероиди: Зголемен ризик од гастроинтестинална улцерација и крварење со НСАИЛ.

Антикоагуланти: Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење (види погоре).

CYP2C9 инхибитори: Истовремената употреба на ибупрофенот со CYP2C9 инхибиторите може да ја зголеми изложеноста на ибупрофен (CYP2C9 супстрат). Во студиите со вориконазол и флуконазол (CYP2C9 инхибитори), покажана е зголемена S (+) ибупрофен изложеност од приближно 80-100%. Кога истовремено се употребува моќен CYP2C9 инхибитор, треба да се земе во предвид намалување на дозата на ибупрофенот, особено кога висока доза на ибупрофен се употребува истовремено со вориконазол или флуконазол.

Студии за интеракции се направени само кај возрасни.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Инхибицијата на синтезата на простагландин може да има несакано дејство на бременоста и/или ембрио/феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од спонтан абортус и од срцеви малформации и гастросхизис по употребата на инхибитор на синтезата на простагландин во раната бременост. Апсолутниот ризик од кардиоваскуларни малформации бил зголемен од помалку од 1% на приближно 1,5%. Се верува дека ризикот се зголемува доколку се зголемува дозата и времетраењето на терапијата. Кај животните, употребата на инхибитор на синтезата на простагландин се покажало дека резултира во зголемени пред и по-имплантни загуби и ембрио/фетална смртност. Понатаму, кај животните на кои им е даван инхибитор на синтезата на простагландин во текот на органогенетскиот период, забележани се инциденти на разновидни, вклучувајќи и кардиоваскуларни малформации. Од 20-та недела од бременоста, употребата на Бруфен Ретард може да предизвика олигохидрамнион како резултат на фетална бубрежна дисфункција. Ова може да се случи кратко време по започнувањето на третманот и обично е реверзибилно по прекинот. Дополнително, има извештаи за стегање на дуктус артериозус по третманот во вториот триместар, од кои повеќето поминале по прекинот на третманот. Поради тоа, Бруфен Ретард не треба да се употребува во текот на првото и второто тромесечие на бременоста, освен доколку е тоа неопходно. Доколку Бруфен Ретард го употребува жена која се труди да забремени, или во текот на првото и второто тромесечие на бременоста, дозата треба да се држи на најмалата можна и третманот треба да е колку што е можно пократок. Треба да се земе предвид пренатален мониторинг за олигохидрамнион и стегање на дуктус артериозус по изложување на ибупрофен неколку дена од 20-та гестациска недела. Бруфен Ретард треба да се прекине ако се открие олигохидрамнион или стегање на дуктус артериозус.

Во текот на третото тромесечие на бременоста, сите инхибитори на простагландин синтезата може да го изложат фетусот на следното:



- Кардиопулмонарна токсичност (предвременно стегане/затворање на дуктус артериосус и пулмонарна хипертензија).
- Ренална дисфункција, која може да прерасне во ренално нарушување со олигохидрамниоза (види погоре).

На крајот на бременоста, инхибиторите на простагландинската синтеза можат да ја изложат мајката и новороденчето на:

- Продолжување на времето на крварење.
 - Инхибиција на контракциите на матката, што може да резултира во одложено или продолжено породување.
- Следствено на ова, Бруфен Ретард е контраиндициран во текот на третото тромесечие од бременоста.

Доење

Ибупрофен се излучува во мајчиното млеко, но со терапевтски дози за време на краткотрајниот третман, ризикот од влијание врз доенчето изгледа малку веројатен. Ако сепак, е пропишан подолг третман, треба да се размисли за рано прилагодување.

Плодност

Употребата на ибупрофен може да ја наруши плодноста и не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат.

Кај жени кои имаат потешкотии да забременат или кои се подложени на испитување за неплодност, треба да се размисли за повлекување на ибупрофенот.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

По третманот со Бруфен Ретард, времето на реакција кај одредени пациенти може да биде пролонгирано. Ова треба да се земе предвид онаму каде што е потребна зголемена будност, на пр. при возење автомобил. Ова се однесува во поголема мера кога лекот се употребува во комбинација со алкохол.

4.8. Несакани дејства

Несаканите дејства кои се забележани со ибупрофен се слични на несаканите дејства кои се појавуваат и кај останатите НСАИЛ.

• Гастроинтестинални нарушувања

Најчесто забележани несакани дејства се од гастроинтестинална природа. Гадење, повраќање, дијареа, надуеност, запек, диспепсија, абдоминална болка, мелена, хематемеза, улцеративен стоматитис, гастроинтестинална хеморагија и егзацербација на колитис и Кронава болест (види дел 4.3) биле пријавени по администрација на ибупрофен. Поретко, забележани се гастритис, дуоденален улкус и гастричен улкус и гастроинтестинална перфорација. Гастроинтестинални улкуси, перфорација или крварење понекогаш може да бидат фатални, особено кај постари лица (види дел 4.4).

• Нарушување на кожа и поткожно ткиво

Во исклучителни случаи, сериозни кожни инфекции и компликации на меките ткива може да се јават за време на инфекција со варичела. Забележана е егзацербација на воспаленија поврзани со инфекции (на пример, развој на некротизирачки фасциитис) што коинцидира со употребата на НСАИЛ.



- **Кардио и васкуларни нарушувања**

Клиничките студии укажуваат дека употребата на ибупрофен (особено при високи дози од 2400 mg/ден) може да биде поврзано со малку зголемен ризик од артериски тромботични настани (на пример инфаркт на миокардот или мозочен удар, (види дел 4.4). Едем, хипертензија и срцева инсуфициенција биле забележани при третманот со НСАИЛ.

- **Нарушувања на крвта и лимфниот систем**

Ибупрофен може да предизвика продолжување на времето на крварење преку реверзибилна инхибиција на тромбоцитната агрегација.

- **Инфекции и инфестации**

Во повеќето случаи каде што е пријавен асептичен менингитис, постоела некоја форма на основна автоимуна болест (особено, системски лупус еритематозус и сродни болести на сврзното ткиво).

Несаканите дејства, во најмала рака поврзани со ибупрофенот, прикажани се според MedDRA конвенцијата за фреквентност и системите на органи. Употребени се следните групирања според фреквентност: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретки ($< 1/10.000$) и непознато (не може да се востанови од расположовите податоци)

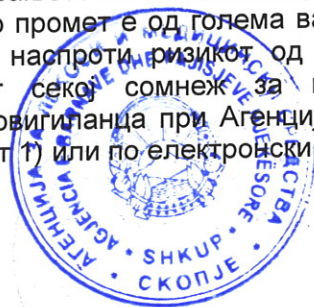
Систем на органи	Фреквенција	Несакани дејства
Инфекции и инфестации	Помалку чести	Ринитис
	Ретки	Асептичен менингитис (види дел 4.4)
Пореметување на крвта и лимфниот систем	Помалку чести	Леукопенија, тромбоцитопенија, неутропенија, агранулоцитоза, апластична анемија и хемолитичка анемија.
Нарушувања на имунолошкиот систем	Помалку чести	Хиперсензитивност
	Ретки	Анафилактична реакција
Психијатриски пореметувања	Помалку чести	Несоница, анксиозност
	Ретки	Депресија, конфузија
Нарушувања на нервниот систем	Чести	Главоболка, вртоглавица
	Помалку чести	Парестезија, сомноленција
	Ретки	Оптички невритис
Нарушување во видот	Помалку чести	Оштетен вид
	Ретки	Токсична оптичка невропатија
Нарушувања на увото и лавиринтот	Помалку чести	Нарушување на слухот,
	Ретки	Тинитус и вртоглавица
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Помалку чести	Астма, бронхоспазам, диспнеа
Гастроинтестинални нарушувања	Чести	Диспепсија, дијареа, гадење, повраќање, абдоменална болка, надуеност.



		констипација, мелена, хематемеза, гастроинтестинално крварење
	Помалку чести	Гастритис, улкус на дуоденумот, гастричен улкус, улцерација на уста, гастроинтестинални перфорации
	Многу ретки	Панкреатитис
	Непознати	Влошување на колитисот и Кроновата болест
Хепатобилијарни нарушувања	Помалку чести	Хепатитис, жолтица, абнормално функционирање на црниот дроб
	Ретки	Повреда на црниот дроб
	Многу ретки	Хепатална инсуфициенција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести	Осип
	Помалку чести	Уртикарија, пруритус, пурпура, ангиоедем и фотосензитивни реакции
	Многу ретки	Тешки кожни несакани реакции (SCARs) (вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, еритема мултиформе, Stevens-Johnson синдром и токсична епидермална некролиза)
	Непознато	Реакција на лекови со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром) Акутна генерализирана егзаматозна пустулоза (AGEP)
Бубрежни и уринарни нарушувања	Помалку чести	Нефротоксичност во разни форми, на пример тубоинтерстицијален нефритис, нефротски синдром и бубрежна инсуфициенција,
Општи нарушувања и состојби на местото на употреба	Чести	Замор
	Ретки	Едем
Кардиолошки нарушувања	Непознато	Срцева инсуфициенција, инфаркт на миокардот (види дел 4.4)
	Непознато	Kounis синдром
Васкуларни нарушувања	Непознато	Хипертензија

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9. Предозирање

Токсичност

Ризик од симптоми при дози >80–100 mg/kg. При дози >200 mg/kg постои ризик од тешки симптоми, иако со значителни варијации помеѓу поединци. Доза од 560 mg/kg кај дете на возраст од 15 месеци дало тешка интоксикација, 3,2 g кај 6-годишно дете блага до умерена интоксикација, 2,8-4 g кај 1½-годишно и 6 g кај 6-годишно дете тешка интоксикација дури и по гастрична лаважа, 8 g кај возрасен умерена интоксикација и >20 g кај возрасен многу тешка интоксикација. 8 g дадени на 16-годишно момче се одразиле на бубрезите и 12 g во комбинација со алкохол дадени на тинејџер резултирале со акутна тубуларна некроза.

Симптоми

Најчесто забележани симптоми на предозираност се оние на гастроинтестиналниот тракт, вклучувајќи гадење, абдоминална болка, повраќање (со можно присуство на крв), главоболка, тинитус, конфузија и нистагмус. При високи дози грчеви, и губење на свеста (воглавно кај деца). Метаболна ацидоза, хипернатриемија, влијание врз бубрезите, хематурија. Можно е појава на оштетување на црниот дроб. Повремено се пријавени хипотермија и ARDS. Продолжена употреба во дози повисоки од препорачаните или предозирање може да резултира со ренална тубуларна ацидоза и хипокалемија.

Третман

Доколку е оправдано, гастрична лаважа, медицински јаглен. Во случај на гастроинтестинални проблеми, антациди. Во случај на хипотензија, интравенска течност и доколку е потребна инотропна поддршка. Обезбедете соодветна диуреза. Корекција на киселинско-базни и електролитни нарушувања. Друга симптоматска терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Нестероидни антиинфламаторни и антиревматски лекови.
Деривати на пропионска киселина.
АТС код: M01AE01

Механизам на дејство

Бруфен Ретард спаѓа во групата на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ). Содржи дериват на пропионска киселина р-изобутил хидротропна киселина, со генеричко име ибупрофен. Ибупрофен има аналгетска, антиинфламаторна и анти-пиретична активност. Антифлогистичкиот ефект е споредлив со оној на аспирирот и индометацинот. Фармаколошкиот ефект на ибупрофенот веројатно е поврзан со неговата способност да ја инхибирасинтезата на простагландин. Ибупрофен го продолжува времето на крварење преку реверзибилна инхибиција на тромбоцитната агрегација.

Клиничка ефикасност и безбедност

Експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофен може компетитивно да го инхибира дејството на ниските дози од аспирирот врз агрегација на тромбоцитите, кога истовремено се администрира. Некои фармакодинамски студии покажуваат дека кога поединечни дози на ибупрофен 400 mg биле земени во рок од 8 часа пред или во рок од 30 минути по итно ослободување на аспирин (81 mg) се намалило дејството на аспирирот врз формирањето на тромбосан или тромбоцитната агрегација. Иако постојат несигурности во однос на екстраполација на овие податоци во клиничката состојба, не може да се исклучи фактот дека редовната долготрајна употреба на ибупрофен може да го намали кардиопротективното дејство



на ниската доза на ацетилсалицилна киселина. Не се смета за клинички релевантен ефект при повремена употреба на ибупрофен. (види дел 4.5)
Ибупрофен ја инхибира синтезата на реналните простагландини. Кај пациенти со нормална ренална функција овој ефект нема посебно значење. Кај пациенти со хронична ренална инсуфициенција, декомпензирана срцева или хепатална инсуфициенција, како и состојби кои вклучуваат промени во волуменот на плазмата, инхибираната синтеза на простагландин може да доведе до акутна ренална инсуфициенција, задршка на течности и срцева инсуфициенција (види дел 4.3)

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Ибупрофенот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт со биорасположивост од 80-90%. Врвот на серумската концентрација се постигнува еден до два часа по администрацијата на формулациите со моментално ослободување. Бруфен Ретард таблетите со продолжено ослободување обезбедуваат постепено ослободување на активната супстанција, со побавно ослободување во споредба со формулациите со моментално ослободување и со помала максимална серумска концентрација која се постигнува за околу 3 часа по администрацијата. Фазата на одржлива апсорпција резултира со продолжени плазмени нивоа на ибупрофен во системската циркулација. Како резултат на тоа, Бруфен Ретард треба да се зема само еднаш дневно.

Фармакокинетскиот профил на Бруфен Ретард таблетите со продолжено дејство во споредба со оној на таблетите од 400 mg со конвенционално ослободување покажува дека формулацијата со продолжено ослободување ги намалува врвовите и падовите карактеристични за таблетите со конвенционално ослободување и дава повисоки нивоа на 5, 10, 15 и 24 часа. Во споредба со таблетите за конвенционално ослободување, површината под кривата на плазма концентрација за таблетите со продолжено ослободување е речиси идентична.

Студиите кои вклучуваат стандарден оброк покажуваат дека храната не влијае значително на вкупната биорасположивост.

Дистрибуција

Ибупрофенот екстензивно се врзува за плазмените протеини (99%). Ибупрофен има мал волумен на дистрибуција кој е околу 0,12-0,2 L/kg кај возрасни.

Биотрансформација

Ибупрофен брзо се метаболизира во црниот дроб преку цитохром P450, преференцијално CYP2C9, на два примарни неактивни метаболити, 2-хидроксибупрофен и 3-карбоксибупрофен. По орална ингестија на лекот, нешто помалку од 90% од оралната доза на ибупрофен може да се најде во урината како оксидативни метаболити и нивните глукуронски конјугати. Многу малку ибупрофен се излучува непроменет во урината.

Елиминација

Екскрецијата преку бубрезите е брза и комплетна. Полувремето на елиминација е приближно 2 часа. Екскрецијата на ибупрофен е практично завршена 24 часа по последната доза.

Специјални популации

Постари

Во услови кога не постои бубрежно оштетување, постојат само мали, клинички незначителни разлики во фармакокинетскиот профил и уринарната екскреција помеѓу младите и постарите лица.



Деца

Бруфен Ретард не се препорачува за употреба кај деца под 12 годишна возраст.

Ренално оштетување

Кај пациенти со благо ренално оштетување забележани се зголемен неврзан (S)-ибупрофен, повисоки вредности на AUC за (S)-ибупрофен и зголемен сооднос на енантиомерите AUC (S/R) во споредба со здравите контролни единки.

Кај пациенти со ренално заболување во краен стадиум кои се на дијализа, просечната слободна фракција на ибупрофен била околу 3% во споредба со околу 1% кај здрави доброволци. Може да резултира со сериозно нарушување на реналната функција и акумулација на метаболити на ибупрофен. Значењето на овој ефект е непознато. Метаболитите може да се отстранат со хемодијализа (видете поглавја 4.2, 4.3 и 4.4).

Хепатално оштетување

Заболувањето на црниот дроб предизвикано од прекумерна консумација на алкохол со благо до умерено хепатално оштетување не резултирало со суштински изменети фармакокинетски параметри.

Кај пациенти со цироза со умерено хепатално оштетување (Child Pugh's скор 6-10) третирани со ибупрофен со растемичен ибупрофен, забележано е просечно 2-кратно продолжување на полуживотот и енантиомерниот AUC сооднос (S/R) бил значително помал во споредба со здравите контролни единки, што сугерира нарушување на метаболичката инверзија на (R)-ибупрофен кон активниот (S)-енантиомер (видете делови 4.2, 4.3 и 4.4).

5.3. Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Нема релевантни предклинички податоци за проценката на безбедноста, освен она што е веќе земено предвид во овој збиен извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

Ксантан гума,
Повидон,
Стеаринска киселина,
Безводен колоиден силициум диоксид,

Филм-облога на таблетата

Талк,
Хипромелоза,
Титаниум диоксид (E171)

6.2. Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на употреба

3 години



6.4. Посебни мерки на претпазливост за чување

Блистер пакување: Да не се чува на температура над 25°C. Да се чува во оригиналното пакување, за да се заштити од влага.

6.5. Пакување

PVC/PVDC Алуминиумски блистер со 30 таблети (блистер 3 x 10)/кутија.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ
бул. 3-та Македонска бригада бр. 92
1000 Скопје, Р.Северна Македонија

8. БРОЈ НА И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-5150/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

19.05.2020

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2025 година

