

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

DAFEN film tablete 200 mg
Ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

DAFEN 200 mg film tablete: jedna film tableta sadrži 200 mg ibuprofena (INN: ibuprofenum)
Popis pomoćnih supstanci vidjeti u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

-

Reumatoidni artritis, artroza.
Dismenoreja bez organskog uzroka.
Blagi do umjereni bol.
Povišena temperatura kod odraslih i adolescenata.

Djeca od 6 do 12 godina (> 20 kg):

akutni bol i groznica povezani s prehladom. Indikacije za djecu primjenjuju se samo na tablete od 200 mg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Tretman treba započeti najnižom dozom za koju se može očekivati da će biti efikasna. Doza se kasnije može prilagoditi prema terapijskom odgovoru i mogućim nuspojavama. Tokom dugotrajnog liječenja, cilj bi trebao biti niska doza održavanja.

Nuspojave se mogu smanjiti minimiziranjem upotrebe najniže efikasne doze dovoljne za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

Doziranje :

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

Reumatske bolesti

400 mg tri puta dnevno ili 600 mg tri puta dnevno. Interval između doza treba da bude najmanje 4 do 6 sati. Prva doza se može uzeti na prazan želudac kako bi se ublažila jutarnja ukočenost. U slučaju bubrežne insuficijencije, dozu treba smanjiti. Maksimalna doza u 24 sata je 2400 mg.

Dismenoreja

Jedna tableta od 400 mg jednom do tri puta dnevno po potrebi. Interval između doza treba da bude najmanje 4 do 6 sati. Liječenje treba započeti kod prvih znakova menstrualnih problema.

Blaga do umjerena bol: jedna tableta od 200 mg ili jedna tableta od 400 mg u jednoj dozi ili tri do četiri puta dnevno. Interval između doza treba da bude najmanje 4 do 6 sati. Pokazalo se da pojedinačne doze veće od 400 mg nemaju dodatni analgetski učinak.

Povišena tjelesna temperatura kod odraslih i adolescenata:

Jedna tableta od 200 mg ili 400 mg jednom do tri puta dnevno po potrebi.

Pedijatrijska populacija

Djeca od 6 do 12 godina (> 20 kg):

Akutni bol i groznica povezani s prehladom Jedna tableta od 200 mg jednom do tri puta dnevno. Interval između doza treba da bude najmanje 4 do 6 sati.

Tablete se ne preporučuju za djecu mlađu od 6 godina.

Starija populacija

Starije osobe su pod većim rizikom od ozbiljnih nuspojava. Ako je potreban nesteroidni antiinflamatorni lijek (NSAID), najnižu efikasnu dozu treba primijeniti i uzeti što je prije moguće. Pacijente treba redovno pratiti zbog gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije NSAR. U slučaju oštećenja bubrega ili jetre, doziranje treba odrediti pojedinačno.

Oštećenje bubrega

Treba biti oprezan kada se ibuprofen daje pacijentima sa oštećenjem bubrega. Doziranje treba odrediti pojedinačno. Dozu treba svesti na minimum i pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Treba biti oprezan kada se daje pacijentima sa oštećenjem jetre. Doziranje treba odrediti pojedinačno, a dozu održavati što je moguće nižom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Način primjene

Da bi se postigao brži početak djelovanja, doza se može uzeti na prazan želudac. Preporučuje se da pacijenti sa osjetljivim želucem uzimaju ibuprofen s hranom. Dafen tablete treba uzimati sa čašom vode. Treba ih progutati cijele i ne treba ih žvakati, lomiti, drobiti ili sisati kako bi se izbjegla nelagoda u ustima i iritacija grla.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Aktivni čir na želucu ili dvanaestopalačnom crijevu ili anamneza rekurentnog gastrointestinalnog ulkusa/kvarenja (dva ili više jasne epizode vidljivih ulceracija ili kvarenja).

Teška insuficijencija jetre.

Teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV).

Teško zatajenje bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 mL/min).

Stanja koja uključuju povećanu sklonost krvarenju.

Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u vezi s prethodnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima.

Treći trimestar trudnoće.

Zbog unakrsnih reakcija, DAFEN se ne smije davati pacijentima kod kojih su se razvili simptomi astma, rinitis ili urtikarija nakon uzimanja aspirina ili drugih NSAIL

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Opće mjere opreza

Neželjeni efekti se mogu minimizirati upotrebom najniže efektivne doze u najkraćem trajanju neophodno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i gastrointestinalni i kardiovaskularni efekti u nastavku).

Produžena upotreba bilo kojeg lijeka protiv bolova može uzrokovati glavobolje koje ne treba liječiti povećanom dozom lijeka. Istovremena upotreba alkohola i NSAR može povećati nuspojave povezane s aktivnom supstancom, posebno one koje utiču na gastrointestinalni trakt ili centralni nervni sistem. Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uticati na plodnost žena efektima na ovulaciju. Proces je reverzibilan nakon prekida terapije.

Kardiovaskularni efekti

Potrebno je odgovarajuće praćenje i savjet za pacijente s historijom hipertenzije i/ili blage do umjerene srčane insuficijencije jer su zabilježeni zadržavanje tekućine i edem u vezi s NSAIL terapija.

Potreban je oprez kod bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom zatajenju srca, budući da je kod primjene NSAR zabilježeno zadržavanje tečnosti i nastanak edema.

Kliničke studije govore da upotreba ibuprofena pogotovo u visokim dozama (2400 mg na dan) i kroz duži vremenski period, može biti povezana s malim povišenjem rizika nastanka arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Ukupni epidemiološki podaci ne pokazuju da su niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan) povezane s povećanim rizikom arterijskih trombotskih događaja, posebno infarkta miokarda.

Kod pacijenata s nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, potvrđenom ishemičnom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti liječenje s ibuprofenom treba započeti samo nakon pažljive procjene i uz izbjegavanje primjene visokih doza ibuprofena (2400 mg/dan). Oprez je potreban i kod dugotrajne primjene ibuprofena kod pacijenta s rizicima za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Potreban je oprez pri liječenju pacijenata sa historijom hipertenzije i/ili zatajenja srca, jer zadržavanje tečnosti i edem su prijavljeni u vezi sa liječenjem NSAIL.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sistemu

Postoji jaka povezanost između doze i teškog gastrointestinalnog krvarenja. Treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena i drugih NSAR, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2).

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAR, naročito krvarenja i perforacija u probavnom sistemu, koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti poglavlje 4.2).

Prijavljeno je potencijalno smrtonosno gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije sa liječenjem svim vrstama NSAIL-a i pojavile su se u bilo koje vrijeme tokom liječenja, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih epizoda teških gastrointestinalnih događaja

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sistemu je povećan u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o čiru (posebno s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti poglavlje 4.3.), i kod starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sistemu (vidjeti nastavak i poglavlje 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. Misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Pacijente sa gastrointestinalnim oboljenjima u historiji bolesti, naročito starije osobe, treba posavjetovati da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalna krvarenja), posebno u početnim fazama terapije i ako se simptomi nastave da potraže pomoć ljekara. Potreban je oprez kod bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (vidjeti poglavlje 4.5.).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Ukoliko tokom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sistemu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Potreban je oprez kod pacijenata kod kojih postoje anamnestički podaci o upalnim oboljenjima probavnog sistema (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti. (vidjeti poglavlje 4.8. Nuspojave).

Renalni efekti

Treba biti oprezan prilikom davanja ibuprofena bolesnicima sa značajnom dehidracijom, posebno kod djece, adolescenata i starijih jer postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega.

Kao i kod primjene drugih NSAR lijekova, dugotrajna primjena ibuprofena može rezultirati renalnom papilarnom nekrozom i drugim patološkim promjenama bubrega. Renalna toksičnost primijećena je i u bolesnika u kojih prostaglandini u bubregu imaju kompenzatornu ulogu u održavanju normalne perfuzije bubrega. U tih bolesnika primjena NSAR lijekova može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi, te time i smanjenje perfuzije bubrega što može dovesti do zatajenja bubrega.

Bolesnici s najvećim rizikom su oni s poremećenom funkcijom bubrega, srčanim zatajenjem, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore te stariji bolesnici. Bolesnici se obično oporave nakon prekida terapije NSAR lijekovima.

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

Hematološki učinci

Ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita, što rezultira produženjem vremena krvarenja.

Respiratorni poremećaji

Potreban je oprez pri primjeni DAFEN-a kod bolesnika koji pate od ili imaju u anamnezi bronhijalnu astmu, hronični rinitis ili alergijske bolesti, stoga što NSAR kod tih bolesnika može uzrokovati bronhospazam, urtikariju ili angioedem kod ovih pacijenata.

Dermatološki učinci

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, bile su vrlo rijetko povezane s primjenom NSAR (vidjeti poglavlje 4.8.).

Najveći rizik pojave ovih nuspojava je na početku terapije i to najčešće unutar prvog mjeseca primjene NSAR. Prijavljena je akutna generalizirana egzantematska pustuloza (AGEP) u vezi s lijekovima koji sadrže ibuprofen. Ukoliko tokom primjene DAFEN-a dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Infekcije i infestacije

Izuzetno, vodene kozice mogu biti izvor ozbiljnih infektivnih komplikacija na koži i mekim tkivima.

Za sada se ne može isključiti da NSAR doprinose pogoršanju ovih infekcija. Stoga se u slučaju vodenih kozica preporučuje izbjegavanje upotrebe Dafena.

Prikrivanje simptoma osnovne infekcije

Dafen može prikriti simptome infekcije, što može dovesti do odgođenog početka odgovarajućeg liječenja, a time i do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je uočeno kod pneumonije stečene u zajednici i bakterijskih komplikacija vodenih kozica. Kada se Dafen daje zbog groznice ili za ublažavanje boli uzrokovane infekcijom, savjetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkom okruženju, pacijent se treba obratiti liječniku ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Aseptički meningitis

U rijetkim slučajevima primjećen je aseptički meningitis kod bolesnika liječenih ibuprofenom. Iako se to češće dešava kod bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom i popratnim bolestima vezivnog tkiva, slični su slučajevi primjećeni kod bolesnika bez prisutne hronične bolesti.

Pacijente sa gastrointestinalnim problemima, sistemskim eritematoznim lupusom (SLE), hematološkim ili koagulacionim poremećajima i astmom treba lečiti oprezno i pažljivo pratiti tokom terapije NSAR, jer NSAR mogu pogoršati njihovo stanje.

Informacije o ekscipijensima

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jedinici doze, tj. 'bez natrijuma'.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Treba izbjegavati sljedeće kombinacije sa Dafenom:

Dikumarol grupa: NSAR mogu povećati učinak antikoagulansa kao što je varfarin. Eksperimentalne studije pokazuju da ibuprofen pojačava efekte varfarina na vrijeme krvarenja. NSAR i dikumaroli se metaboliziraju pomoću istog enzima, CYP 2C9.

Antitrombocitni agensi: NSAR se ne smiju koristiti u kombinaciji sa antiagregacijskim lijekovima kao što je tiklopidin, jer takva kombinacija dodatno inhibira funkciju trombocita (vidi dolje).

Metotreksat: NSAR inhibiraju tubularnu sekreciju metotreksata; neke metaboličke interakcije mogu također biti rezultat smanjenja klirensa metotreksata. Stoga, NSAR uvijek treba izbjegavati tokom liječenja visokim dozama metotreksata (vidi dolje).

Acetilsalicilatna kiselina: Istovremena primjena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se općenito ne preporučuje zbog potencijalno veće mogućnosti nastanka nuspojava.

Eksperimentalni podaci ukazuju da bi ibuprofen, kod istovremenog davanja s niskim dozama acetilsalicilne kiseline, mogao inhibirati djelovanje niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Iako postoje nepoznanice pri ekstrapolaciji podataka na kliničku situaciju, mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može da redukuje kardioprotektivno dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline se ne može isključiti. Nijedan klinički relevantni efekat nije vjerovatan pri povremenoj primjeni ibuprofena (videti odeljak 5.1)

Srčani glikozidi: NSAR mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju glikozida (npr. digoksina) u plazmi.

Mifepriston: Postoji teoretska mogućnost da NSAR lijekovi zbog svog antiprostaglandinskog učinka smanjuju efikasnost mifepristona. Ograničeni podaci sugeriraju da istovremeno uzimanje NSAR lijekova na dan administracije prostaglandina posljedično ne utiču na efekte mifepristona ili prostaglandina na sazrijevanje cerviksa ili kontraktilnost maternice, kao ni da reduciraju kliničku efikasnost medicinske terminacije trudnoće.

Sulfonilurea: NSAR lijekovi mogu pojačati efekte sulfoniluree. Postoje rijetki zabilježeni slučajevi hipoglikemije kod pacijenata na terapiji sulfonilureom, koji su primili ibuprofen.

Zidovudin: povećanje rizika hematološke toksičnosti kada se NSAR lijekovi primjenjuju sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koji su istovremeno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.

Sljedeće kombinacije sa Dafen-om mogu zahtjevati prilagođavanje doze:

NSAR lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak lijekova kao što su diuretika i drugih antihipertenzivnih lijekova. Diuretici također mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAR.

Aminoglikozidi: NSAR lijekovi smanjuju izlučivanje aminoglikozida.

Djeca: Treba biti oprezan tokom istovremene terapije ibuprofenom i aminoglikozidima.

Litij: Ibuprofen smanjuje bubrežni klirens litija, tako da se nivoi litijuma u serumu mogu povećati. Ovu kombinaciju treba izbjegavati osim ako se litij u serumu može često pratiti i ako je potrebno smanjiti dozu litija.

ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II: Pacijenti s oštećenjem bubrega (npr. dehidrirani i/ili stariji pacijenti) imaju povećan rizik od akutnog, obično reverzibilnog zatajenja bubrega, istodobne primjene ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i NSAR, uključujući selektivne inhibitore. Stoga ovu kombinaciju treba oprezno primjenjivati kod pacijenata sa oštećenjem bubrega, posebno kod starijih osoba. Pacijente treba adekvatno hidrirati i pratiti bubrežnu funkciju nakon početka kombinovane terapije i nakon toga u redovnim intervalima tokom lečenja (videti dio 4.4).

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

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): SSRI i NSAR su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja, npr. u gastrointestinalnom traktu. Kombinirana terapija povećava ovaj rizik. Mehanizam može biti povezan sa smanjenim unosom serotonina u trombocite (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin: Smatra se da istovremena primjena NSAR-a i ciklosporina povećava rizik od nefrotoksičnih efekata zbog smanjene bubrežne sinteze prostaciklina. Stoga je potrebno pažljivo pratiti funkciju bubrega u kombiniranoj terapiji.

Kaptopril: Eksperimentalne studije pokazuju da ibuprofen suprotstavlja efektu kaptoprila na izlučivanje natrijuma.

Holestiramin: Istovremena upotreba ibuprofena i kolestiramina usporava i smanjuje (za 25%) apsorpciju ibuprofena. Stoga ove lijekove treba koristiti u razmaku od najmanje 2 sata.

Tiazidi, lijekovi srodni tiazidima i diuretici Henleyeve petlje: NSAR mogu suprotstaviti diuretički učinak furosemida i bumetanida, vjerovatno zbog inhibicije sinteze prostaglandina. Oni također mogu spriječiti antihipertenzivni učinak tiazida.

Tarkolimus: Smatra se da istovremena primjena NSAR-a i takrolimusa povećava rizik od nefrotoksičnih efekata zbog smanjene bubrežne sinteze prostaciklina. Stoga je potrebno pažljivo pratiti funkciju bubrega u slučaju kombinirane terapije.

Metotreksat: Treba uzeti u obzir rizik od mogućih interakcija između NSAR i metotreksata tokom terapije niskim dozama metotreksata, posebno kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Tokom takve kombinovane terapije uvek treba pratiti funkciju bubrega. Treba biti oprezan ako se nesteroidni protuupalni lijekovi i metotreksat primjenjuju u roku od 24 sata, jer se nivoi metotreksata u plazmi mogu povećati i to može povećati toksičnost (vidjeti gore).

Kortikosteroidi: povećani rizik ulceracija i krvarenja iz probavnog sistema (vidjeti poglavlje 4.4.).

Antiagregacijski lijekovi: Povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidi gore).

CYP2C9 inhibitori: Istovremena primjena ibuprofena sa inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 substrat). U studiji sa varikonazolom i flukonazolom (inhibitori CYP2C9), pokazana je povećana izloženost S(+)- ibuprofenu za približno 80 do 100%. Smanjenje doze ibuprofena se treba uzeti u obzir kod istovremenog uzimanja jakih inhibitora CYP2C9, naročito kod uzimanja visokih doza ibuprofena skupa sa varikonazolom ili flukonazolom.

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih.

4.6. Trudnoća, dojenje i plodnost

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može posljedično uticati na trudnoću i/ili na embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija pokazuju povećan rizik od pobačaja, kao i od srčanih malformacija i gastrošize nakon korištenja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećao se sa manje od 1% na oko 1,5%. Rizik će se vjerovatno povećati s dozom i trajanjem liječenja. Upotreba inhibitora sinteze prostaglandina kod životinja povećava gubitak pre i nakon implantacije i fetalnu i fetalnu smrtnost. Osim toga, zabilježena je veća incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije tokom primjene inhibitora sinteze prostaglandina u periodu organogeneze. DAFEN ne treba primjenjivati ni tokom prva dva trimestra trudnoće i tokom poroda osim ako je potencijalna korist primjene veća od potencijalnog rizika za plod. Ukoliko se DAFEN koristi kod žene koja pokušava da zanesu, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, potrebo je dati najmanju moguću dozu u najkraćem mogućem trajanju.

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

- Kardiopulmonarnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem duktusa aterosusa i pulmonarnom hipertenzijom)
- Renalnoj disfunkciji, koja može dovesti do zatajenja bubrega i oligohidromnioze.

Na kraju trudnoće inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče sljedećem:

- Mogućoj prolongaciji vremena krvarenja
- Inhibiciji kontrakcija maternice, koji mogu rezultirati odgođenim početkom porođaja

Kao posljedica navedenog, DAFEN je kontraindiciran tokom trećeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen se izlučuje u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama, ali rizik od izlaganja novorođenčetu je malo vjerovatan tokom kratkotrajnog liječenja terapijskim dozama. Međutim, ako je propisano produženo liječenje, treba razmotriti rani prekid dojenja.

Plodnost

Upotreba ibuprofena može smanjiti plodnost, tako da se ne preporučuje za žene koje pokušavaju da zatrudne. Treba razmotriti prekid uzimanja ibuprofena kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili su podvrgnute testiranju na neplodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Primena ibuprofena kod pojedinih pacijenata može uticati na vrijeme reagovanja. Ovo treba uzeti u obzir u situacijama koje zahtjevaju povećanu budnost, npr. vožnja automobila. Ovo se u najvećoj mjeri odnosi na kombinovanu primjenu sa alkoholom.

4.8. Nuspojave

Obrazac neželjenih reakcija prijavljenih sa ibuprofenom sličan je onom kod drugih NSAR.

Poremećaji probavnog sistema: Najčešće zapažene nuspojave su nuspojave probavnog sistema. Nakon davanja lijeka zabilježeni su mučnina, povraćanje, proljev, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, gastrointestinalno krvarenje i egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti poglavlje 4.4.). Manje često je zabilježena pojava gastritisa, čira na želucu ili čira na dvanaesniku te gastrointestinalna perforacija. Gastrointestinalni ulkusi, perforacije i krvarenje ponekad mogu biti sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih pacijenata (vidjeti dio 4.4.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: U iznimnim slučajevima može doći do pojave teških komplikacija infekcija kože i mekih tkiva za vrijeme vodenih kozica (vidjeti također „Infekcije i infestacije“ i dio 4.4.). Prijavljeno je da se egzacerbacije upale povezane s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) poklapaju s upotrebom NSAR.

Kardiovaskularni poremećaji:

Kliničke studije pokazuju da upotreba ibuprofena u velikim dozama (2400 mg/dan) može biti povezana sa malim povećanjem rizika za arterijske trombotiske događaje (npr. infarkt miokarda ili moždani udar, videti dio 4.4).

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

Bolesti krvnog 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).

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s ibuprofenom navedene su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sustava. Koriste se sljedeće skupine učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Rinitis
	Rijetko	Aseptični meningitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija, aplastična anemija, neutropenija, agranulocitoza i hemolitička anemija.
Poremećaji imunog sistema	Manje često	Preosjetljivost
	Rijetko	Anafilaksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nesanica, anksioznost
	Rijetko	Depresija, stanje zbunjenosti
Poremećaji nervnog sistema	Često	Omaglica, glavobolja
	Manje često	Parestezija, somnolencija
	Rijetko	Optički neuritis
Poremećaji oka	Manje često	Smanjenje funkcije vida
	Rijetko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Oštećenje sluha
	Rijetko	tinitus, vertigo
Srčani poremećaji	Nepoznato	Zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.)
Krvnožilni poremećaji	Nepoznato	Hipertenzija
Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja	Manje često	Astma, bronhospazam, dispneja
Poremećaji probavnog sistema	Često	Dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, bolovi u abdomenu, nadutost, zatvor, melena, hematemeza, krvarenje u probavnom sustavu
	Manje često	Gastritis, vried na dvanaesniku, vried na želucu, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sustavu
	Vrlo rijetko	Pankreatitis

	Nepoznato	Pogoršanje Kolitisa i Crohnove bolesti
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis, žutica, poremećaj funkcije jetre
	Rijetko	Ozljeda jetre
	Vrlo rijetko	Zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Manje često	Urtikarija, svrbež, purpura, angioedem, fotosenzitivnost
	Vrlo rijetko	Teške kožne reakcije (npr. multiformni eritem, bulozne dermatoze (reakcije) uključujući Stevens- Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).
	Nepoznato	odgovor na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) akutna generalizirana egzantematska pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega.
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Edem

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH.

Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu :

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine,

Veljka Mladenovica bb, Banja Luka,

ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Toksičnost

Rizik od simptoma kod doza > 80 - 100 mg/kg. Pri dozama > 200 mg/kg postoji rizik od teških simptoma, iako je međuindividualna varijabilnost velika. Doza od 560 mg/kg izazvala je tešku intoksikaciju kod 15-mjesečnog djeteta, 3,2 g kod djeteta od 6 godina sa blagim do umjerenim trovanjem, 2,8-4 g kod djeteta od 1,5 godine i 6 g kod djeteta od 6 godina, intoksikacija, čak i nakon ispiranja želuca, 8 g kod odraslih umjerena intoksikacija i >20 g kod odraslih vrlo teška intoksikacija. 8

g je utjecalo na bubrege kod 16-godišnjaka, a 12 g u kombinaciji s alkoholom izazvalo je akutnu tubularnu nekrozu kod tinejdžera.

Simptomi

Gastrointestinalni simptomi su dominantni, npr. mučnina, bol u truhu, povraćanje (moguće pomiješano s krvlju) i glavobolja, tinitus, zbunjenost i nistagmus. U slučaju velikih doza gubitak svijesti, konvulzije (posebno kod djece). Bradikardija, pad krvnog pritiska. Metabolička acidoza, hipernatremija, bubrežni efekti, hematurija. Mogući efekti na jetru. Hipotermija i respiratorni distress sindrom kod odraslih (ARDS) su rijetko prijavljeni.

Liječenje

Ako je potrebno, ispiranje želuca i aktivni ugalj. U slučaju probavnih problema antacidi. U slučaju hipotenzije intravenska tečnost i, ako je potrebno, inotropna podrška. Treba obezbediti adekvatnu diurezu. Kiselo-bazne i elektrolitne poremećaje treba korigovati. Drugo simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, Derivati propionske kiseline

ATC: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Dafen pripada grupi nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID). Sadrži derivat propionske kiseline p-izobutil-hidrotropnu kiselinu sa generičkim nazivom ibuprofen. Ibuprofen ima protuupalno, analgetsko i antipiretičko djelovanje. Protuupalno djelovanje je usporedivo s protuupalnim djelovanjem acetilsalicilne kiseline i indometacina. Farmakološki učinak ibuprofena vjerovatno je povezan s njegovom sposobnošću da inhibira sintezu prostaglandina. Ibuprofen produžava vrijeme krvarenja kroz reverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita.

Klinička efikasnost i sigurnost

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen, kada se primjenjuje istovremeno s niskim dozama acetilsalicilne kiseline, može inhibirati učinke niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. U jednoj studiji kada je doza od 400 mg ibuprofena uzeta unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon doze acetilsalicilne kiseline (81 mg), zabilježen je smanjen učinak acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako je ekstrapolacija ovih podataka na kliničke situacije neizvjesna, ne može se isključiti da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivne učinke niskih doza acetilsalicilne kiseline. Malo je vjerovatno da će se klinički relevantni efekti pojaviti uz povremenu primjenu ibuprofena (vidjeti dio 4.5).

Ibuprofen inhibira bubrežnu sintezu prostaglandina. Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ovaj efekat nije posebno značajan. Međutim, kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, dekompenziranim zatajenjem srca ili jetre i stanjima praćenim promjenama u volumenu plazme, inhibicija sinteze prostaglandina može dovesti do akutnog zatajenja bubrega, zadržavanja tekućine i zatajenja srca (vidjeti dio 4.3).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Absorpcija

Ibuprofen se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i njegova bioraspoloživost je 80-90%. Maksimalne koncentracije u serumu se javljaju jedan do dva sata nakon primjene. Ako se ibuprofen koristi s hranom, maksimalna koncentracija u serumu je niža i postiže se sporije nego ako se lijek uzima na prazan želudac. Hrana nema značajan uticaj na ukupnu bioraspoloživost.

Distribucija

Ibuprofen se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme (99%). Volumen distribucije ibuprofena je mali i iznosi približno 0,12-0,2 l/kg kod odraslih.

Biotransformacija

Ibuprofen se brzo metabolizira u jetri pomoću citokroma P450 (prvenstveno CYP2C9) u dva primarna neaktivna metabolita, 2-hidroksiibuprofen i 3-karboksibuprofen. Nakon oralne primjene, nešto manje od 90% oralne doze ibuprofena javlja se u urinu kao oksidativni metaboliti i njihovi glukuronski konjugati. Vrlo malo ibuprofena se izlučuje nepromijenjeno urinom.

Izlučivanje

Bubrežno izlučivanje je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije je otprilike 2 sata. Eliminacija ibuprofena je skoro potpuna unutar 24 sata nakon posljednje doze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

U odsustvu oštećenja bubrega, farmakokinetičke karakteristike i izlučivanje mokraćom se neznatno razlikuju između mladih i starih i klinički su beznačajni.

Djeca

Sistemska izloženost ibuprofenu - nakon prilagođavanja terapijske doze za tjelesnu težinu (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine) - izgleda slična onoj kod djece od 1 godine ili starije.

Djeca uzrasta od 3 mjeseca do 2,5 godine imala su veći volumen distribucije (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofena od djece uzrasta > 2,5 godine do 12 godina.

Oštećenje bubrega

Veći nevezani (S)-ibuprofen, veći AUC (S)-ibuprofen i veći enantiomerni AUC (S/R) prijavljeni su kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega u poređenju sa zdravim kontrolama. Prosječni sadržaj slobodnog ibuprofena bio je približno 3% kod pacijenata u završnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi i približno 1% kod zdravih dobrovoljaca. Može doći do teškog oštećenja bubrega uzrokuje nakupljanje metabolita ibuprofena. Značaj ovog efekta je nepoznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećenje jetre

Alkoholno oštećenje jetre sa blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije značajno promijenilo farmakokinetičke parametre.

Kod pacijenata sa cirozom i umjerenim oštećenjem jetre (Child Pugh rezultati: 6-10) koji su primali racemski ibuprofen, primijećeno je prosječno 2 puta povećanje poluživota i enantiomernog AUC (S/R) kao i kod zdravih kontrola. Ovo ukazuje na poremećenu metaboličku inverziju (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

Osim pretkliničkih podataka koji se razmatraju na drugim mjestima u ovom Sažetku karakteristika lijeka, ne postoje drugi pretklinički podaci relevantni za procjenu sigurnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- Mikrokristalna celuloza
- Koloidni silicij dioksid
- Kopovidon
- Kroskarmeloza natrij
- Talk
- Magnezij stearat

FILM: Opadry II pink, purificirana voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

DAFEN film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, okrugle, ružičaste, filmom obložene tablete) od 200 mg ibuprofena u blister pakovanju.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Način i mjesto izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta u apoteci.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište), **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA** (mjesto puštanja serije lijeka u promet) i **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**:

ZADA Pharmaceuticals d.o.o.

Donji Bistarac b.b.

75300 Lukavac

8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet:

Dafen, film tableta, 200 mg: 04-07.3-2-6378/15 od 03.03.2017.

9. Datum posljednje revizije teksta

Februar,2022.