

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

DAFEN film tableta 400 mg
DAFEN film tableta 600 mg
Ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

DAFEN 400 mg film tablete :jedna tableta sadrži 400 mg ibuprofena (INN : ibuprofenum)
DAFEN 600 mg film tablete: jedna film tableta sadrži 600 mg ibuprofena (INN: ibuprofenum)

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

DAFEN je indiciran, zbog svojih analgetskih i protuupalnih učinaka, u liječenju reumatoidnog artritisa (uključujući i juvenilni reumatoidni artritis ili Stillovu bolest), ankiloznog spondilitisa, osteoartritisa i drugih nereumatoidnih (seronegativnih) artropatija.

U liječenju izvanzglobnih reumatskih stanja DAFEN je indiciran u periartikularnim stanjima kao što su kapsulitis, burzitis, tendinitis, tenosinovitis i boli u krstima. DAFEN se može primijeniti i u ozljedama mekih tkiva, kod iščašenja i uganuća.

DAFEN je indiciran, zbog svog analgetskog djelovanja, u liječenju blage do umjerene boli, kao što su dismenoreja, dentalna i postoperativna bol, bol nakon epiziotomije/postporodajna bol kao i za simptomatsko liječenje glavobolje, uključujući i migrenu.

4.2. Doziranje i način primjene

Neželjeni efekti mogu se umanjiti primjenom najniže djelotvorne doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontroliranje simptoma (vidjeti poglavlje 4.4). Potrebna doza ovisi o dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Razmak između pojedinačnih doza ne smije biti manji od 4 sata.

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučeno doziranje DAFEN-a je 1200-1800 mg na dan, podijeljeno u više doza. Kod nekih se bolesnika mogu primjenjivati i dnevne doze od 600 - 1200 mg.

Kod teških i akutnih stanja, doza se može povećati do trenutka uspostave kontrole nad akutnim stanjem pri čemu ukupna dnevna doza ne smije premašiti 2400 mg u podijeljenim dozama. .

Djeca

Dafen 400 mg i 600 mg filmom obložene tablete nije prikladan za djecu mlađu od 12 godina (tjelesne težine manje od 40 kg). Za doziranje u djece prikladnija je primjena tekućih farmaceutskih oblika.

Dnevna doza DAFEN-a je 20-30 mg/kg tjelesne težine primjenjenih u razmacima.

Kod juvenilnog reumatoidnog artritisa može se primijeniti do 40 mg/kg tjelesne težine uzetih u razmacima.

Stariji bolesnici

Ukoliko postoje oštećenja bubrega ili jetre, potrebno je individualno prilagoditi dozu (vidjeti poglavlje 4.4).

Potreban je oprez i praćenje kod doziranja u ove skupine bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega: Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (za bolesnike s teškim zatajenjem bubrega, vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre: Nije potrebno smanjenje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (za bolesnike s teškim zatajenjem jetre, vidjeti dio 4.3)

Za oralnu primjenu

Kako bi se postigao brži početak djelovanja, doza se može uzeti na prazan želudac. U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje lijeka DAFEN s hranom. Dafen tablete trebaju se uzeti s dosta vode.

Da bi se izbjegla nelagoda i iritacija grla tabletu treba progutati cijelu, ne žvakati je, lomiti, drobiti ili sisati.

4.3. Kontraindikacije

DAFEN je kontraindiciran kod pacijenata sa preosjetljivošću na ibuprofen ili pomoćne supstance.

DAFEN ne bi trebali koristiti bolesnici koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) na ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu ili druge NSAR.

Pozitivni anamnestički podaci o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sistemu vezani uz terapiju lijekovima iz gupe nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR). DAFEN se ne bi trebao koristiti kod pacijenata sa aktivnim peptičkim ulkusom ili anamnezom krvarenja odnosno anamnezom recidivirajućeg peptičkog ulkusa/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja).

DAFEN ne bi trebali koristiti pacijenti koji pate od stanja koja obuhvaćaju povećanu sklonost krvarenju ili aktivno krvarenje (uključujući cerebrovaskularno).

DAFEN ne bi trebali koristiti pacijenti sa teškom dehidratacijom (uzrokovanu povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).

DAFEN je kontraindiciran kod teškog srčanog zatajenja (NYHA IV stepen), zatajenja bubrega (glomerularna filtracija ispod 30 ml/min), zatajenja jetre (vidjeti poglavlje 4.4).

Primjena ibuprofena je kontraindicirana u posljednjem trimestru trudnoće (vidjeti poglavlje 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Neželjeni efekti mogu se umanjiti primjenom najniže djelotvorne doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebne za kontrolisanje simptoma (vidjeti poglavlje 4.2. i dio koji se odnosi na gastrointestinalno krvarenje i kardiovaskularni dio u nastavku teksta).

Kao i drugi NSAR, ibuprofen može maskirati simptome infekcije.

Tokom produžene primjene analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povišenim dozama lijeka.

Tokom istovremene primjene alkohola, nuspojave povezane s djelatnom tvari, posebno one povezane s gastrointestinalnim ili centralnim nervnim sistemom, mogu se povećati prilikom uzimanja NSAR lijekova (vidjeti dio 4.5)

Potrebno je izbjegavati istovremenu upotrebu DAFEN-a s drugim NSAR, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 zbog mogućeg aditivnog učinka (vidjeti poglavlje 4.5).

Starije osobe

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

Djeca

Postoji rizik od zatajenja bubrega kod dehidrirane djece i adolescenata.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sistemu

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sistemu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tokom primjene NSAR sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke.

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.), kod starijih bolesnika i kod bolesnika koji uzimaju veće doze. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

Kod prije navedenih pacijenata, kao i u pacijenata 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 kombinovanu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na bolesti probavnog sistema (posebno starije osobe), potrebno je upozoriti da zdravstvenom radniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (naročito krvarenja iz probavnog sistema), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istovremeno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka čira 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 lijeka Dafen dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sistemu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

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

Kardiovaskularni poremećaji, bubrežni poremećaji i poremećaji jetre

Primjena NSAR, ovisno od doze, može dovesti do smanjenja sinteze prostaglandina i uzrokovati zatajenje bubrega. Redovito istovremeno uzimanje raznih analgetika dodatno povećava taj rizik (vidjeti dio 4.5.). Potreban je oprez kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jetre ili srca, pacijenata koji koriste diuretike u terapiji i starijih osoba, s obzirom da primjena nesteroidnih antireumatika može uzrokovati pogoršanje funkcije bubrega. Doze treba držati na najnižoj mogućoj vrijednosti, a kod tih je bolesnika potrebno često kontrolisanje funkcije bubrega (vidjeti poglavlje 4.3).

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

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti

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

Epidemiološki podaci 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. infarkta miokarda ili moždani udar). Ukupni epidemiološki podacine pokazuju da su niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan) povezane sa povećanim rizikom arterijsko trombotskih događaja, posebno infarkta miokarda.

Kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-IV), potvrđenom ishemičnom bolesti srca, perifernom arterijskom bolesti i/ili cerebrovaskularnom bolesti, liječenje ibuprofenom treba započeti samo nakon pažljive procjene. Oprez je potreban i kod dugotrajne primjene ibuprofena kod pacijenata s rizicima nastanka kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija,

hiperlipidemija, diabetes mellitus, pušenje), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Bubrežni poremećaji

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.

Općenito govoreći, uobičajeno uzimanje analgetika, posebno kombinacija od nekoliko djelatnih tvari koje služe uklanjanju boli, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija). Rizik može biti povećan uslijed fizičkog napora povezanog s gubitkom soli i dehidracijom. Stoga se treba izbjegavati.

Potreban je oprez u bolesnika s hipertenzijom i/ili oštećenjem funkcije srca s obzirom na moguće pogoršanje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Sistemske eritematozne bolesti (SLE) i miješane bolesti vezivnog tkiva

Nužan je oprez u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom i miješanim bolestima vezivnog tkiva zbog povećanog rizika od aseptičkog meningitisa (vidjeti u nastavku te dio 4.8.).

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. .

Hematološki učinci

Ibuprofen, baš kao i ostali NSAR lijekovi, može inhibirati agregaciju trombocita i produžiti vrijeme krvarenja kod zdravih osoba.

Dermatološki učinci

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom uključujući ekfolijativni 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. Ukoliko tokom primjene DAFEN-a dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Iznimno, vodene ospice (lat. varicella) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas, uloga NSAR lijekova u pogoršanju tih infekcija ne može se isključiti. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju oboljenja od vodenih ospica (vidjeti dio 4.8.).

Aseptični meningitis

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

Alergijske reakcije

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabilježene su vrlo rijetko. Liječenje se mora prekinuti na prvi znak reakcije preosjetljivosti nakon primjene/uzimanja ibuprofena. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere u skladu sa simptomima.

U bolesnika koji su imali reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije na ostale tvari, može postojati

povišeni rizik od pojave reakcija preosjetljivosti prilikom primjene ibuprofena. U bolesnika koji pate od peludne groznice, imaju nazalne polipe ili hroničnu opstruktivnu respiratornu bolest postoji povećan rizik od pojave alergijskih reakcija. Mogu se pojaviti kao napadi astme (tzv. analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Poremećena plodnost žena

Primjena ibuprofena može poremetiti plodnost žena te se primjena ibuprofena ne preporučuje kod žena koje pokušavaju zatrudniti. Kod žena koje ne mogu zatrudniti ili koje su podvrgnute ispitivanju plodnosti preporučuje se prekid terapije ibuprofenom.

Pomoćne tvari

Dafen filmom obložene tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Poseban oprez potreban je pri liječenju bolesnika kod kojih se istovremeno primjenjuju neki od sljedećih lijekova:

Antihipertenzivi, beta blokatori, blokatori angiotenzin II receptora i diuretici: NSAR lijekovi mogu smanjiti antihipertenzivni učinak lijekova kao što su ACE inhibitori, beta blokatori i diuretici. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAR lijekova. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom) istovremena primjena ACE inhibitora, beta blokatora ili antagonista receptora angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega. To je često reverzibilno. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebno u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti upućeni da unose dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti povremeno praćenje vrijednosti pokazatelja bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombinovanog liječenja. Istovremena primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje nivoa kalija.

Srčani glikozidi: NSAR mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju glikozida u plazmi. Preporučuje se praćenje serumskih nivoa digoksina.

Litij: DAFEN smanjuje izlučivanje litija.

Holestiramin: Istovremena primjena ibuprofena i holestiramina može reducirati apsorpciju ibuprofena u gastrointestinalnom traktu. Ipak, klinički značaj je nepoznat.

Metotreksat - NSAR mogu inhibirati tubularnu sekreciju metotreksata i smanjiti njegovo izlučivanje. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata te povećanja njegovog toksičnog učinka. Stoga se mora izbjegavati istovremena primjena NSAR i visokih doza metotreksata. Također se mora uzeti u obzir mogući rizik interakcija pri primjeni niskih doza metotreksata, pogotovo u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Pri kombinovanom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.

Ciklosporin: povećava rizik nefrotoksičnosti. Pri kombinovanom liječenju se mora pratiti funkcija bubrega.

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.

Selektivni COX-2 inhibitori i ostali analgetici: izbjegavati istovremenu upotrebu s drugim NSAR lijekovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, zbog potencijalnog aditivnog učinka (vidjeti poglavlje 4.4). Kao rezultat sinergističkog učinka, istovremena primjena nekoliko NSAR-a može povećati rizik od ulceracija i krvarenja u gastrointestinalnom sistemu.

Acetilsalicilatna kiselina: kao i s drugim NSAR lijekovima, istovremena primjena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se općenito ne preporučuje zbog potencijalno veće mogućnosti nastanka nuspojava.

Ekperimentalni podaci ukazuju da bi ibuprofen, kod istovremenog davanja s niskim dozama acetilsalicilne kiseline, mogao inhibirati djelovanje niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. No, ograničenja ovih podataka i nemogućnost direktne primjene *ex vivo* podataka u kliničkoj primjeni onemogućavaju donošenje bilo kakve tvrdnje o redovnoj primjeni ibuprofena. Ne očekuje se klinički bitan uticaj povremenog korištenja ibuprofena (vidjeti poglavlje 5.1).

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

Antikoagulansi: NSAR mogu pojačati učinak antikoagulansa (vidjeti poglavlje 4.4.). U slučaju istovremene primjene preporučuje se praćenje koagulograma. **Hinolonski antibiotici:** pokusi na životinjama ukazuju na povećan rizik kinolonima uzrokovanih konvulzija pri istovremenoj primjeni NSAR. Bolesnici koji uzimaju istovremeno NSAR i kinolone mogu imati povećan rizik pojave konvulzija.

Sulfonilurea: NSAR lijekovi mogu pojačati efekte sulfoniluree. Postoje rijetki zabilježeni slučajevi hipoglikemije kod pacijenata na terapiji sulfonilureom, koji su primili ibuprofen. U slučaju istovremenog liječenja preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi.

Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina: povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4.).

Tarkolimus: moguće povećanje rizika nefrotoksičnosti kada se NSAR lijekovi primjenjuju s tarkolimusom.

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.

Aminoglikozidi: NSAR lijekovi smanjuju izlučivanje aminoglikozida.

Biljni preparati: Ginkgo biloba mogao bi povećati rizik krvarenja povezanim s upotrebom NSAR lijekova.

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 CYP2CP, naročito kod uzimanja visokih doza ibuprofena skupa sa varikonazolom ili flukonazolom.

Alkohol: Mora se izbjegavati primjena ibuprofena u hroničnih alkoholičara (14 do 20 pića tjedno ili više) zbog povećanog rizika od značajnih nuspojava gastrointestinalnog sistema, uključujući krvarenje.

Fenitoin: Istovremena primjena ibuprofena može povisiti serumske koncentracije fenitoinskih lijekova. Nije nužna provjera nivoa fenitoina u serumu pri pravilnoj primjeni (najduže 4 dana)

Probenecid i sulfinpirazon: Lijekovi koji sadrže probenecid i sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija pokazuju povišen rizik od pobačaja, malformacija srca i gastrošize nakon korištenja inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći.

Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je s manje od 1% povećan na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

Kod životinja, davanje inhibitora sinteze prostaglandina pokazuje kao rezultat gubitak pre- i post-implantacije i embrio/fetalnu smrtnost. Dodatno, prijavljena je povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom organogene faze.

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 zanese, 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 :

- Kardipulmonalnoj toksičnosti (s preranim zatvaranjem ductus arteriosus i pulmonarnom hipertenzijom)

- Renalnoj disfunkciji, što 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 kontraindikovano tokom trećeg tromjesjeća trudnoće.

Trudovi i porod

Za vrijeme trudova i tokom poroda ne preporučuje se davanje ibuprofena. Početak trudova može se odgoditi i produžiti njihovo trajanje sa sklonošću jakom krvarenju i kod majke i kod djeteta.

Dojenje

Prema do sada dostupnim ograničenim ispitivanjima, ibuprofen se može pojaviti u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama. Ne preporučuje se davanje ibuprofena dojiljama.

Vidjeti poglavlje 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Moguće su nuspojave kao što su omaglica, omamljenost, umor, smetnje vida tokom primjene NSAR-a. U slučaju nastanka navedenih nuspojava bolesnici ne smiju voziti auto i upravljati mašinama. Ovo treba uzeti u obzir kod obavljanja aktivnosti kod kojih je potrebna pojačana budnost, npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima. Ovo vrijedi u većoj mjeri kada se ibuprofen koristi u kombinaciji s alkoholom.

4.8. Nuspojave

Poremećaji probavnog sistema: Najčešće zapažene nuspojave su nuspojave probavnog sistema. Mogu se javiti: peptički ulkus, perforacija ili krvarenje iz probavnog sistema, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba (vidjeti poglavlje 4.4.). Nakon davanja lijeka zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proliv, nadutost, zatvor, dispepsija, bolovi u trbuhu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, 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.

Poremećaji imunog sistema: Zapažene su reakcije preosjetljivosti na NSAR. Ove se reakcije mogu manifestovati kao: (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, (b) reakcije dišnog sistema koje obuhvaćaju astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju, ili (c) raznovrsne promjene kože,

uključujući razne vrste osipa, svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem, a rjeđe bulozne i ekfolijativne dermatoze (uključujući Stevens-Johnsonov sindrom, epidermalnu nekrolizu i multiformni eritem).

Kardiovaskularni poremećaji: Kod terapije sa NSAR od nuspojava zabilježeni su: edemi, hipertenzija i srčano zatajenje. Epidemiološki podaci ukazuju kako primjena ibuprofena, posebno u većim dozama (2400 mg/dan) i kod dugotrajne primjene, može biti povezana s povećanim rizikom arterijski trombotskih događaja kao što su infarkt miokarda i inzult (vidjeti poglavlje 4.4).

Infekcije i infestacije: Rinitis i aseptični meningitis (posebno kod pacijenata s prisutnom autoimunom bolešću, kao sistemski eritematozni lupus i različiti poremećaji vezivnog tkiva) sa simptomima ukočenosti vrata, glavoboljom, mučninom, povraćanjem temperaturom i dezorijentacijom (vidjeti poglavlje 4.4).

Zabilježene su egzacerbacije upala povezanih s infekcijama (npr. pojava nekrotizirajućeg fasciitisa) u podudarnosti s primjenom NSAR lijekova. Ako se pojave ili pogoršaju znakovi infekcije tokom primjene ibuprofena, bolesnika treba uputiti da se odmah javi ljekaru.

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.).

Nuspojave koje su zabilježene kao barem moguće povezane s ibuprofenom navedene su prema MedDRA učestalosti pojavljivanja i klasifikaciji organskih sistema. 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. Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski čirevi u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjeno krvarenje i modrice.
	Rijetko	Anafilaksija
Poremećaji imunog sistema	Manje često	Preosjetljivost
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija do nivoa životno ugrožavajućeg šoka.
	Manje često	Nesanica, anksioznost
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko	Depresija, stanje zbunjenosti, halucinacije
	Često	Omaglica, glavobolja
Poremećaji nervnog sistema	Manje često	Parestezija, somnolencija
	Rijetko	Optički neuritis
	Manje često	Smanjenje funkcije vida
Poremećaji oka	Rijetko	Toksična optička neuropatija
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Smetnje sluha, tinitus, vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, infarkt miokarda (vidjeti dio 4.4.)
Krvnožilni poremećaji	Vrlo rijetko	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 sistemu
	Manje često	Gastritis, čir na dvanaesniku, čir na želucu, ulceracije u ustima, perforacije u probavnom sistemu
	Vrlo rijetko	Pankreatitis
	Nepoznato	Kolitis i Crohnova bolest
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).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Manje često	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući tubulointersticijski nefritis, nefrotski sindrom i zatajenje bubrega. Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza (osobito kod dugotrajne primjene) povezani s povišenom urejom u serumu.
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Rijetko	Edem

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava 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 našoj 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

Znaci i simptomi toksičnosti generalno nisu posmatrani za doze ispod 100 mg/kg kod djece i odraslih. Kod djece su primijećeni znaci i simptomi toksičnosti poslije uzimanja doza 400 mg/kg i većih. Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5 do 3 sata.

Simptomi

Kod većine bolesnika koji su uzeli značajne količine ibuprofena simptomi će se pokazati kroz 4-6 sati. Simptomi predoziranja uključuju glavobolju, mučninu, povraćanje, bol u želucu, gastrointestinalno krvarenje, rijetko dijareju, dezorjentiranost, ekscitiranost, pospanost, omaglicu, tinitus, bljedoću, povremeno konvulzije i rijetko gubitak svijesti, depresiju CNS-a i respiratornog sistema, komu. Rijetko su zabilježeni nistagmus, metabolička acidoza, hipotermija, poremećaj funkcije bubrega, gastrointestinalno krvarenje, koma, apneja i depresija SŽS-a i respiratornog sistema. Zabilježeni su dezorijentacija, ekscitiranost, kardiovaskularna toksičnost, uključujući hipotenziju, bradikardiju i tahikardiju. U slučaju značajnog predoziranja moguće je zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Veće prekomjerne doze se obično dobro podnose ukoliko nisu uzeti i drugi lijekovi.

Liječenje

Bolesnici trebaju biti liječeni simptomatski. Nema specifičnog antidota kod predoziranja. Gastrička lavaža i potporne mjere se preporučuju ako uzeta količina prelazi 400 mg/kg tokom proteklog sata. Za najnovije informacije, potrebno je obratiti se lokalnom centru za kontrolu otrovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

ATC: M01AE01

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem. Za terapijske se učinke ibuprofena, kao nesteroidnog antireumatika, vjeruje da su rezultat njegovog inhibitornog učinka na enzim ciklooksigenazu, što rezultira sa značajnim smanjenjem sinteze prostaglandina.

Ekperimentalni 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. No, ograničenja ovih podataka i nemogućnost izravne primjene ex vivo podataka u kliničkoj primjeni onemogućavaju donošenje bilo kakve tvrdnje o redovnoj primjeni ibuprofena. Ne očekuje se klinički bitan uticaj povremenog korištenja ibuprofena.

Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u bubrezima. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom taj učinak nema posebnog značenja. U bolesnika s hroničnom bubrežnom insuficijencijom, zatajenjem srca ili jetrenom insuficijencijom kao i kod stanja koja uključuju promjene plazmatskog volumena, inhibicija sinteze prostaglandina može uzrokovati akutno zatajenje bubrega, retenciju tekućine i zatajenje srca (vidjeti dio 4.3). Ibuprofen inhibira sintezu prostaglandina u maternici te time smanjuje mirovanje unutar maternice i aktivan pritisak, periodične kontrakcije maternice i količinu prostaglandina koji se otpušta u cirkulaciju. Pretpostavlja se da ove promjene objašnjavaju ublažavanje menstrualne boli. Ibuprofen inhibira renalnu sintezu prostaglandina koja može dovesti do zatajenja bubrega, retencije tekućine i zatajenja srca u bolesnika s povećanim rizikom (vidjeti dio 4.3). Prostaglandini su povezani s ovulacijom te stoga primjena lijekova koji inhibiraju sintezu prostaglandina može uticati na plodnost u žena (vidjeti dijelove 4.4, 4.6 i 5.3)

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen je racemična smjesa (+)S- i (-)R-enantiomera.

Apsorpcija

Ibuprofen se brzo apsorbuje iz probavnog sistema s bioraspoloživostu od 80-90%. Najviše serumske koncentracije se postižu 1-2 sata nakon primjene. Pri primjeni uz hranu, vršne serumske koncentracije

su niže i dostižu se sporije u usporedbi s primjenom na prazan želudac. Ispitivanja standardnih obroka pokazuju da hrana ne utiče značajno na ukupnu bioraspoloživost.

Distribucija

Ibuprofen se značajno veže na proteine plazme (99%). Ima mali volumen distribucije koji u odraslih iznosi oko 0,12-0,2 l/kg.

Biotransformacija

Ibuprofen se brzo metabolizira u jetri posredstvom citokroma P450, pretežno CYP2C9, u dva primarna inaktivna metabolita, 2-hidroksiibuprofen i 3-karboksiibuprofen. Nakon unosa lijeka kroz usta, malo manje od 90% oralne doze ibuprofena može se naći u urinu kao oksidativni metaboliti i njihovi glukuronski konjugati. Vrlo malo ibuprofena se izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku.

Eliminacija

Izlučivanje bubrezima je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije farmaceutskih oblika s trenutnim otpuštanjem je oko 2 sata. Izlučivanje ibuprofena je praktički gotovo 24 sata nakon zadnje doze. U ograničenim ispitivanjima, ibuprofen je nađen u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Ukoliko ne postoji oštećenje funkcije bubrega, postoje male, klinički neznačajne razlike u farmakokinetičkom profilu i izlučivanju putem urina između mladih i starijih.

Djeca

Sistemska izloženost ibuprofenu nakon terapijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine) u djece stare 1 godinu i starije čini se slična onoj u odraslih.

Djeca od 3 mjeseca do 2,5 godine imaju viši volumen distribucije (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofena nego djeca starija od 2,5 do 12 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u plazmi je zabilježeno povećanje (S)-ibuprofena, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravom kontrolom.

U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi, srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s 1% u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati akumulacijom metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka je nepoznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Alkoholna bolest jetre s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije rezultirala značajno promijenjenim farmakokinetičkim parametrima.

U bolesnika s cirozom s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh indeks 6-10) koji su liječeni racemičnim ibuprofenom u prosjeku je opaženo produženje poluvremena za 2 puta te je omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) bio znatno niži u usporedbi sa zdravom kontrolom što upućuje na smanjenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama uočena je subhronična i hronična toksičnost ibuprofena uglavnom u vidu lezija i ulceracija u probavnom sistemu.

In vitro i in vivo ispitivanja nisu dala klinički značajan dokaz o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na miševima i štakorima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima ibuprofena.

Ibuprofen inhibira ovulaciju u kunića i ometa implantaciju u različitim životinja (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da ibuprofen prolazi u posteljicu. Pri dozama toksičnim za majku zapažena je povećana učestalost malformacija (npr. ventrikularni septalni defekti).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

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

FILM: Opadry II pink, purificirana voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

DAFEN 400 mg

3 godine.

DAFEN 600 mg

2 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)

DAFEN 400 mg

Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, okrugle, ružičaste, filmom obložene tablete) od 400 mg ibuprofena u blister pakovanju.

DAFEN 600 mg

Kartonska kutija lijeka sa 30 (3 x 10) film tableta, (ujednačene, izdužene, ružičaste, filmom obložene tablete) od 400 mg ibuprofena u blister pakovanju.

6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču iz 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 uz ljekarski recept 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, 30 x 400 mg: 04-07.3-2-2412/16 od 06.03.2017.

Dafen, film tableta, 30x600 mg: 04-07.3-1-1811/14 od 17.12.2015.

9. Datum posljednje revizije teksta

Juni, 2020.