

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Nurofen SR 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 300 mg ibuprofena.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Bele do umazano bele tablete v obliki kapsul z vtisnjenim žigom »N12« na eni strani in gladko površino na drugi strani.

Mere: dolžina 17,5 mm, širina 7,5 mm in debelina 4,9 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nurofen SR je indicirano za kratkotrajno zdravljenje blage do zmerne bolečine, ki lahko traja več kot 6–8 ur, kot so bolečina v hrbtu, bolečina v mišicah, bolečina v sklepih, menstrualna bolečina in zobobol.

Zdravilo Nurofen SR je indicirano samo pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

*Odrasli (starejši od 18 let) in starejši:*

Začetni odmerek sta dve tableti ( $2 \times 300$  mg ibuprofena). Po potrebi se lahko po 12 urah vzame še en odmerek dveh tablet ( $2 \times 300$  mg ibuprofena). Razmik med posameznimi odmerki mora biti vsaj 12 ur. Največji dnevni odmerek je 1200 mg ibuprofena (4 tablete), ki ga ni dovoljeno preseči v obdobju 24 ur.

Samo za kratkotrajno uporabo. Bolnik se mora posvetovati z zdravnikom, če simptomi vztrajajo ali se poslabšajo ali če je zdravilo treba jemati več kot 4 dni.

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajši možni čas, ki je potreben za lajšanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši:

Posebno prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4) je treba starejše še posebej skrbno spremljati.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (bolniki s hudo ledvično insuficienco, glejte poglavje 4.3) odmerka ni treba zmanjšati.

Okvara jeter:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (bolniki s hudo okvaro jeter, glejte poglavje 4.3) odmerka ni treba zmanjšati.

Pediatrična populacija

Ni indicirano za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Varnost in učinkovitost tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele, s kozarcem vode. Tablet ne smete žvečiti, lomiti, drobiti ali sesati, da preprečite nelagodje v ustih in draženje žrela.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Pri bolnikih, pri katerih so se predhodno že pojavile preobčutljivostne reakcije (npr. bronospazem, astma, rinitis, angioedem ali urtikarija) kot odziv na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (»Non-steroidal anti-inflammatory drugs« - NSAID);
- Aktivne ali pretekle ponavljajoče se peptične razjede/krvavitve (dve ali več različnih ponovitev dokazane razjede ali krvavitve);
- Anamneza gastrointestinalnih krvavitev ali perforacij, povezanih s predhodnim zdravljenjem z NSAID;
- Bolniki s cerebrovaskularno ali drugo aktivno krvavitvijo;
- Bolniki z nepojasnenimi motnjami tvorbe krvi;
- Bolniki s hudo dehidracijo (npr. zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine);
- Bolniki s hudo odpovedjo jeter, hudo odpovedjo ledvic ali hudim srčnim popuščanjem (razred IV po klasifikaciji NYHA) (glejte tudi poglavje 4.4);
- V zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ta oblika zdravila s podaljšanim sproščanjem je namenjena za primere, ko je predvidoma potrebno zdravljenje, obsežnejše od enkratnega manjšega odmerka (zdravilo s takojšnjim sproščanjem).

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka za najkrajši možni čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2 ter gastrointestinalna in kardiovaskularna tveganja spodaj).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z določenimi stanji:

- sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva – povečano tveganje za aseptični meningitis (poglavje 4.8)
- prirojena motnja presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- okvara ledvic, saj se delovanje ledvic lahko poslabša (glejte poglavji 4.3 in 4.8)
- nepravilno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8)
- pri bolnikih s stanji, ki vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvam
- neposredno po večjem kirurškem posegu,

– pri bolnikih z alergijskimi reakcijami na druge snovi, saj pri njih obstaja večje tveganje za preobčutljivostne reakcije pri uporabi zdravila Nurofen SR,

– pri bolnikih, ki imajo seneni nahod, nosne polipe, kronične obstruktivne motnje dihanja ali so v preteklosti že imeli alergijsko bolezen, saj je pri njih povečano tveganje za pojav alergijskih reakcij. Te se lahko kažejo kot napadi astme (tako imenovana analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok) se pojavijo zelo redko. Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po jemanju zdravila Nurofen SR je zdravljenje treba prekiniti. Strokovno osebje mora v skladu s simptomi začeti izvajati potrebne medicinske ukrepe.

#### Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo Nurofen SR lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko povzroči zapoznelo uvedbo ustreznega zdravljenja in s tem poslabša izid okužbe. To so opazili pri bakterijski zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih pri noricah. Kadar se zdravilo Nurofen SR uporablja za lajšanje bolečin, povezanih z okužbo, je priporočljivo spremljanje okužbe. V zunajbolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

#### Aseptični meningitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ibuprofenom, so redko opazili aseptični meningitis. Čeprav se verjetno pogosteje pojavlja pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in sorodnimi boleznimi vezivnega tkiva, so o njem poročali tudi pri bolnikih brez osnovne kronične bolezni.

#### Ledvice

Na splošno lahko nenehno jemanje protibolečinskih zdravil, zlasti kombinacije več analgetikov, povzroči trajno poškodbo ledvic s tveganjem za odpoved ledvic (analgetična nefropatija).

#### Učinki na srčno-žilni in možgansko-žilni sistem

Previdnost (posvet z zdravnikom ali farmacevtom) je potrebna pred začetkom zdravljenja bolnikov z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, saj so pri zdravljenju z NSAID poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih.

Klinične študije kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti v velikih odmerkih (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da je majhen odmerek ibuprofena (npr.  $\leq 1200$  mg/dan) povezan s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolnike z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA II–III), ugotovljeno ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo je treba zdraviti z ibuprofenom le po skrbnem premisleku, velikim odmerkom (2400 mg/dan) pa se je treba izogibati.

Prav tako je treba uporabo skrbno pretehtati pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

#### Gastrointestinalni učinki

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Nurofen SR z NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci encima ciklooksigenaza-2 (COX-2) (glejte poglavje 4.5).

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen), ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Pri starejših je povečana pogostnost neželenih učinkov, zlasti gastrointestinalnih krvavitev in perforacij, ki so lahko smrtni (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem z vsemi NSAID so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko bile smrtne in so se lahko pojavile kadar koli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali brez anamneze resnih gastrointestinalnih dogodkov. Tveganje za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih se s povečevanjem odmerkov NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede povečuje, zlasti če je bila razjeda povezana z zapleti kot so krvavitve ali perforacija (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših bolnikih. Ti bolniki morajo začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjed ali krvavitev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot sta varfarin ali heparin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antitrombotična zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki jemlje ibuprofen pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri teh bolnikih in tudi pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje gastrointestinalnih učinkov (glejte spodaj in poglavje 4.5), je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi sredstvi (npr. mizoprostol ali zaviralci protonske črpalke). Bolniki z anamnezo gastrointestinalne toksičnosti, zlasti starejši, morajo poročati o kakršnih koli neobičajnih abdominalnih simptomih (zlasti o gastrointestinalnih krvavitvah), predvsem v začetnih fazah zdravljenja.

#### Hematološki učinki

Ibuprofen lahko začasno zavira delovanje trombocitov (agregacijo trombocitov). Bolnike z motnjami koagulacije je zato treba skrbno spremljati.

#### Hude kožne reakcije

Zelo redko so v povezavi z uporabo NSAID poročali o resnih kožnih reakcijah, od katerih so bile nekatere smrtne, vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom) (glejte poglavje 4.8).

Zdi se, da so bolniki izpostavljeni največjemu tveganju za te reakcije na začetku zdravljenja, saj se reakcija v večini primerov pojavi v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantematozni pustulozi (AGEP). Jemanje zdravila Nurofen SR je treba prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznici ali kakršnih koli drugih znakov preobčutljivosti.

#### Glavobol zaradi prekomerne uporabe zdravila

Dolgotrajno jemanje katere koli vrste zdravila proti bolečinam lahko glavobol še poslabša. Če pride do takšnega primera ali se pojavi sum nanj, se je treba posvetovati z zdravnikom in prekiniti zdravljenje. Na diagnozo glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil je treba posumiti pri bolnikih, ki imajo pogoste ali vsakodnevne glavobole kljub redni uporabi zdravil proti glavobolu (ali zaradi redne uporabe).

#### Druge opombe

Pri dolgotrajni uporabi zdravila Nurofen SR je potrebno redno preverjanje vrednosti jetrnih testov, delovanja ledvic in krvne slike.

*Zmanjšana plodnost žensk: glejte poglavje 4.6*

Izjemoma lahko norice povzročijo resne infekcijske zaplete na koži in mehkih tkivih. Zato se je priporočljivo izogibati uporabi ibuprofena v primeru noric.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ibuprofenu se je treba izogibati v kombinaciji z drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2: sočasni uporabi dveh ali več NSAID se je treba izogibati, ker se lahko poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

##### Acetilsalicilna kislina

Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov.

Ekperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline kompetitivno zavre učinek nizkega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav obstajajo negotovosti glede ekstrapolacije teh podatkov na klinične situacije, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivni učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena klinično pomemben učinek ni verjeten (glejte poglavje 5.1).

#### **Ibuprofen je treba uporabljati previdno v kombinaciji z:**

##### Aminoglikozidi

NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.

##### Antikoagulanti

NSAID lahko okrepijo delovanje antikoagulantov, kot sta varfarin ali heparin (glejte poglavje 4.4).

##### Antihipertenzivna zdravila (zaviralci ACE, blokatorji beta receptorjev in antagonisti angiotenzina II) in diuretiki

NSAID lahko zmanjšajo učinek teh zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši z oslabiljenim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralca ACE, blokatorja beta receptorjev ali antagonistov angiotenzina II z zdravilom, ki zavira ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic in morda akutno odpoved ledvic, ki je običajno reverzibilna.

Takšno kombinacijo je zato treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih.

Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani in spremljati je treba delovanje ledvic po začetku sočasnega zdravljenja, nato pa v rednih časovnih intervalih.

Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost nesteroidnih protivnetnih zdravil.

##### Diuretiki, ki zadržujejo kalij

Sočasno jemanje ibuprofena in diuretikov, ki zadržujejo kalij, lahko povzroči hiperkaliemijo (priporočljivo je spremljanje ravni kalija v serumu).

##### Holestiramin

Pri sočasni uporabi ibuprofena in holestiramina se absorpcija ibuprofena upočasni in zmanjša (25 %). Zdravila je treba jemati v nekaj urnem presledku.

##### Kortikosteroidi

Povečano tveganje gastrointestinalnih razjed in krvavitev (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci agregacije trombocitov in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)  
Povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci CYP2C9

Sočasna uporaba ibuprofena z zaviralci CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). Študija z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralcema CYP2C9) je pokazala povečano izpostavljenost S (+)-ibuprofenu za približno 80 do 100 %. O zmanjšanju odmerka ibuprofena je treba razmisliti, kadar se sočasno uporabljajo močni zaviralci CYP2C9, zlasti kadar se veliki odmerki ibuprofena uporabljajo z vorikonazolom in flukonazolom.

#### Digoksin, fenitoin, litij

Sočasna uporaba zdravila Nurofen SR z digoksinom, fenitoinom ali litijevimi pripravki lahko poveča serumske ravni teh zdravil. Preverjanje ravni litija v serumu, digoksina v serumu in fenitoina v serumu ob pravilni uporabi praviloma ni potrebno (največ v 4 dneh).

#### Metotreksat

Obstajajo dokazi o možnem zvišanju ravni metotreksata v plazmi. Uporaba ibuprofena v 24 urah pred ali po uporabi metotreksata lahko povzroči povečane koncentracije metotreksata in poveča njegov toksični učinek.

#### Ciklosporin

Povečano tveganje za nefrotoksičnost.

#### Mifepriston

Če se NSAID uporabijo 8–12 dni po uporabi mifepristona, lahko NSAID zmanjšajo njegov učinek.

#### Takrolimus

Povečano tveganje za nefrotoksičnost, če se obe zdravili dajeta sočasno.

#### Zidovudin

Obstajajo dokazi o povečanem tveganju za hemartrozo in hematom pri HIV pozitivnih bolnikih s hemofilijo, ki se sočasno zdravijo z zidovudinom in ibuprofenom.

#### Kinolonski antibiotiki

Podatki o živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane s kinolonskimi antibiotiki. Bolniki, ki jemljejo NSAID in kinolone, imajo lahko povečano tveganje za pojav konvulzij.

#### Derivati sulfonilsečnine

Klinične študije so pokazale interakcije med NSAID in antidiabetičnimi zdravili (derivati sulfonilsečnine).

Pri sočasni uporabi je priporočljivo spremljanje ravni glukoze v krvi.

#### Probenecid in sulfinpirazon

Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon, lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.

#### Zeliščni izvlečki (ginkgo biloba)

Ginko lahko poveča tveganje za krvavitev pri uporabi NSAID.

#### Alkohol

S sočasnim uživanjem alkohola se lahko pri uporabi NSAID povečajo neželeni učinki, povezani z učinkovino, zlasti tisti, ki zadevajo prebavni trakt ali osrednji živčni sistem.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko negativno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/plodu. Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za spontani splav in malformacije srca ter gastroshizo po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti.

Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje naj bi se povečevalo z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Ugotovili so, da je uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov pri živalih zvečala pred- in poimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

Od 20. tedna nosečnosti naprej lahko uporaba ibuprofena povzroči oligohidramnij, ki je posledica motenj v delovanju ledvic ploda. To se lahko zgodi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno ob prekinitvi zdravljenja. Poleg tega so poročali o konstrikciji arterioznega duktusa po zdravljenju v drugem trimesečju, ki je večinoma izzvenel po prenehanju zdravljenja.

Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ibuprofena ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali je v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in trajanje zdravljenja čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti ibuprofenu od 20. gestacijskega tedna naprej je treba razmisliti o predporodnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Ibuprofen je treba prenehati jemati, če se ugotovi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov povzročijo

- pri plodu:

- kardiopulmonalno toksičnost (s prezgodnjo konstrikcijo/zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- ledvično disfunkcijo (glejte zgoraj),

- pri materi in novorojenčku, na koncu nosečnosti pa:

- možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih,
- zavrtje krčenja maternice, kar povzroči zapoznel ali podaljšan porod.

Posledično je ibuprofen v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran.

### Dojenje

Ibuprofen in njegovi presnovki lahko v zelo majhnih koncentracijah (0,0008 % začetnega odmerka) prehajajo v materino mleko. Škodljivi učinki pri dojenčkih niso znani. Zato se lahko ibuprofen med dojenjem uporablja za kratkotrajno zdravljenje bolečine v priporočenem odmerku.

### Plodnost

Obstajajo določeni dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo sintezo ciklooksigenaze/prostaglandinov, zmanjšajo plodnost žensk tako, da vplivajo na ovulacijo. To je reverzibilno ob prekinitvi zdravljenja.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Nurofen SR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev pri priporočenih odmerkih in trajanju zdravljenja.

Ker pa se pri večjih odmerkih lahko pojavijo neželeni učinki na osrednji živčni sistem, kot sta utrujenost in omotica, se lahko sposobnost odzivanja in aktivnega sodelovanja v cestnem prometu ter



upravljanja strojev v posameznih primerih poslabša. To v večji meri velja za kombinacijo z alkoholom.

#### 4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov vključuje vse neželene učinke, ki so bili opaženi med zdravljenjem z ibuprofenom, vključno s tistimi, ki so se pojavili pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki so dolgotrajno jemali večje odmerke zdravila. Navedene pogostnosti, ki presegajo zelo redko pogostnost primerov, se nanašajo na kratkotrajno uporabo odmerkov, ki ne presegajo največjega 1200 mg odmerka ibuprofena v peroralnih oblikah in največjega 1800 mg odmerka ibuprofena v obliki svečk.

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba upoštevati, da so ti pretežno odvisni od odmerka in, da varirajo med posamezniki.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so gastrointestinalni.

Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacija ali GI krvavitve, ki so včasih lahko smrtne, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Po uporabi so poročali o navzei, bruhanju, diareji, flatulenci, konstipaciji, dispepsiji, bolečinah v trebuhu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Redkeje so opazili gastritis. Tveganje za GI krvavitve je odvisno zlasti od odmerka in trajanja uporabe.

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Klinične študije kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možganska kap) (glejte poglavje 4.4).

Spodaj so naštetih neželeni učinki povezani z ibuprofenom po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogoste ( $\geq 1/10$ ), pogoste ( $\geq 1/100$  in  $< 1/10$ ), občasne ( $\geq 1/1000$  in  $< 1/100$ ), redke ( $\geq 1/10\,000$  in  $< 1/1000$ ), zelo redke ( $< 1/10\,000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake pogostnosti so neželeni učinki naštetih po padajoči resnosti.

<i>Organski sistem</i>	<i>Pogostnost</i>	<i>Neželeni učinek</i>
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo redki	Opisano je bilo poslabšanje z okužbo povezanih vnetij (npr. razvoj nekrotizirajočega fascitisa), ki sovpada z uporabo NSAID. To je verjetno povezano z mehanizmom delovanja NSAID.  Če se med uporabo zdravila Nurofen SR znaki okužbe pojavijo ali poslabšajo, je priporočljivo, da bolnik nemudoma obišče zdravnika. Preučiti je treba, ali obstaja indikacija za antibiotično zdravljenje okužbe.  Pri uporabi ibuprofena so opazili simptome aseptičnega meningitisa z otdelostjo vratu,

		glavobolom, navzeo, bruhanjem, vročino ali motnjo zavesti. K njim so nagnjeni bolniki z avtoimunskimi motnjami (SLE, mešana bolezen vezivnega tkiva).
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	<p>motnje v nastajanju krvi (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza)</p> <p>Prvi znaki so lahko vročina, boleče grlo, površinske rane v ustih, gripi podobni znaki, huda izčrpanost, krvavitev iz nosu in krvavitev iz kože. V teh primerih je bolniku treba svetovati, naj takoj neha jemati zdravilo, naj se izogne samozdravljenju z analgetiki ali antipiretiki ter naj se posvetuje z zdravnikom.</p> <p>Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno preverjati krvno sliko.</p>
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije z urtikarijo in pruritusom ter astmatični napadi (lahko s padcem krvnega tlaka)
	zelo redki	Hude splošne preobčutljivostne reakcije. Simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ali hud šok). Poslabšanje astme in bronhospazem.
	neznana pogostnost	Reaktivnost dihalnih poti, ki vključuje astmo ali dispnejo.
Psihiatrične motnje	zelo redki	psihotične reakcije, depresija
Bolezni živčevja	občasni	Motnje osrednjega živčevja, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost ali utrujenost.
Očesne bolezni	občasni	Motnje vida. V tem primeru naj bolnik takoj obvesti zdravnika in preneha uporabljati ibuprofen.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	tinitus, okvara sluha
Srčne bolezni	zelo redki	palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt
Žilne bolezni	zelo redki	arterijska hipertenzija, vaskulitis

Bolezni prebavil	pogosti	Težave prebavnega trakta, kot so dispepsija, piroza, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, flatulenca, diareja, konstipacija in manjša izguba krvi v prebavilih, ki lahko v izjemnih primerih povzroči anemijo.
	občasni	Razjede v prebavilih, lahko s krvavitvami in predrtjem. Ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnova bolezen (glejte poglavje 4.4), gastritis
	zelo redki	ezofagitis, pankreatitis, nastanek diafragmi podobnih črevesnih striktur, Bolniku je treba naročiti, da v primeru hude bolečine v zgornjem delu trebuha ali melene ali hematemeze nemudoma preneha jemati zdravilo in takoj obišče zdravnika.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	motnje delovanja jeter, poškodba jeter, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju, odpoved jeter, akutni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	občasni	različni kožni izpuščaji
	zelo redki	bulozne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, multiformnim eritemom in toksično epidermalno nekrolizo (Lyellov sindrom), alopecija V izjemnih primerih lahko pride do hudih okužb kože in zapletov mehkih tkiv med okužbo z virusom noric (glejte tudi »Infekcijske in parazitske bolezni«).
	neznana pogostnost	reakcije na zdravilo vključno z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), preobčutljivostne reakcije na svetlobo
Bolezni sečil	redki	Redko se lahko pojavijo tudi poškodbe ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) in povečana koncentracija sečne kisline v krvi. Povečane koncentracije sečnine v krvi.

	zelo redki	Nastanek edemov, predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali ledvično insuficienco, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna ledvična odpoved. Zato je treba redno preverjati delovanje ledvic.
Preiskave	redki	znižana raven hemoglobina

### Opis izbranih neželenih učinkov

Po zdravljenju z ibuprofenom so poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Te so lahko (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksija, (b) bolezni dihalnih poti, ki vključujejo astmo, poslabšanje astme, bronhospazem, dispnejo ali (c) različne kožne bolezni, vključno z izpuščaji, različne vrste pruritusa, urtikarija, purpura, angioedem ter redkeje ekfoliativna in bulozna dermatozna (vključno z epidermalno nekrolizo in multififormnim eritemom).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

### 4.9 Preveliko odmerjanje

Pri otrocih zaužitje več kot 400 mg/kg lahko povzroči simptome. Pri odraslih je odziv glede na odmerek manj jasen.

#### *Simptomi:*

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembne količine NSAID, pride le do navzee, bruhanja in epigastrične bolečine ali redkeje diareje. Možen je tudi pojav tinitusa, glavobola in krvavitev v prebavilih. Pri resnejši zastrupitvi pride do toksičnosti na centralnem živčnem sistemu, ki se kaže kot zaspanost, včasih razdraženost in dezorientiranost ali koma. Občasno se pojavijo konvulzije. Pri resni zastrupitvi se lahko pojavita metabolična acidoza in podaljšanje protrombinskega časa/INR, najverjetneje zaradi vpliva na delovanje cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi.

Pojavijo se lahko tudi akutna ledvična odpoved in poškodba jeter. Pri astmatikih lahko pride do poslabšanja astme.

#### *Zdravljenje:*

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno ter mora vključevati vzdrževanje proste dihalne poti in spremljanje delovanja srca ter drugih življenjskih znakov, dokler se ne stabilizirajo. Če je pri bolniku od zaužitja morebitno toksične količine minila manj kot 1 ura, se lahko uporabi aktivno oglje. Pogoste ali dolgotrajne konvulzije je treba zdraviti z intravensko danim diazepamom ali lorazepamom. Astmo zdravite z bronhodilatatorji.

Specifičen antidot ni na voljo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline, oznaka ATC: M01AE01

#### Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), za katerega je dokazano, da v običajnih živalskih eksperimentalnih modelih vnetja učinkuje prek zaviranja sinteze prostaglandinov. Pri ljudeh ibuprofen zmanjšuje vnetne bolečine, oteklino in zvišano telesno temperaturo.

Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov, ki jo povzročata ADP in kolagen.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju z acetilsalicilno kislino zavre učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije so pokazale, da so pri jemanju enkratnega 400 mg odmerka ibuprofena 8 ur pred prejemom ali 30 minut po prejemu acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (81 mg odmerok), poročali o zmanjšanju učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav ekstrapolacija pridobljenih podatkov na klinične primere ni zanesljiva, pa možnost, da redno, dolgotrajno jemanje ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline ni izključena. Pri občasni uporabi ibuprofena pa ocenjujejo, da klinično pomembni učinki niso verjetni (glejte poglavje 4.5).

V randomizirani, dvojno slepi, dvojno zakriti, z učinkovino in s placebom nadzorovani študiji bolečine zobobola, ki je potekala v vzporednih skupinah, z večkratnimi odmerki, je v skupini, ki je prejela en odmerok dveh tablet ( $2 \times 300$  mg) zdravila Nurofen SR, v primerjavi s placebom prišlo do statistično pomembnega in klinično pomembnega lajšanja bolečine po 30 minutah, ki je trajalo do 12 ur. Pokazalo se je, da je analgetični učinek tablet s podaljšanim sproščanjem (PR - prolonged release) ( $2 \times 300$  mg), odmerjenih ob času 0 in 12 h, v 24-urnem obdobju primerljiv z učinkom tablet s takojšnjim sproščanjem (IR - immediate release) ( $2 \times 200$  mg), odmerjenih ob času 0, 8 h in 16 h.

V populaciji z namenom zdravljenja (ITT - Intention to Treat) je bila povprečna vrednost standardne napake (SE - standard error) najmanjših kvadratov (LS - least squares), na osnovi vsote razlik v intenzivnosti bolečine (SPID - Sum of Pain Intensity Differences) po 12 urah statistično značilno višja v skupini z ibuprofenom PR in v skupini z ibuprofenom IR v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Povprečne vrednosti najmanjših kvadratov (LS), na osnovi vsote razlik v intenzivnosti bolečine po 24 urah (SPID24) so bile podobne in pri analizi razlika v povprečnih vrednostih LS v populaciji ITT ni bila statistično značilna.

Mediana (95 % IZ) časa do občutnega olajšanja bolečine je bila hitrejša v skupini z ibuprofenom IR (0,99 [0,84, 1,21] ure), sledila ji je skupina z ibuprofenom PR (1,25 [0,94, 1,54] ure) v primerjavi s skupino s placebom (2,88 [1,98, ni mogoče oceniti] ure, P-vrednost = 0,0075 in  $< 0,0001$  za skupino z ibuprofenom PR oziroma IR).

Po 24 urah je bilo statistično značilno manj verjetno, da bodo preiskovanci v skupini PR (25 %) in skupini IR (16 %) v primerjavi s preiskovanci v skupini s placebom (82 %) uporabili reševalno zdravilo.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Absorpcija

Po enkratnem odmerku je bil  $T_{max}$  opazen kasneje (3 ure v primerjavi z običajno 1–2 urama), plazemske koncentracije pa so pri 300 mg PR tableti upadale bolj postopoma v primerjavi z 200 mg IR tableto ibuprofena, kar potrjuje značilnosti podaljšanega sproščanja 300 mg PR tablete.

Dajanje enkratnega odmerka 2 x 300 mg PR tablet je po 12 urah pokazalo splošno primerljivo  $C_{max}$  in  $AUC_{0-12h}$  za S-ibuprofen v primerjavi z dajanjem 200 mg tablet ibuprofena s takojšnjim sproščanjem vsake 4 ure (3 dajanja).

Za primerjave v stanju dinamičnega ravnovesja je uporaba 2 x 300 mg PR tablet vsakih 12 ur povzročila 35 % nižji  $C_{max, ss}$ , 20 % nižji  $AUC_{tau, ss}$  in 31 % višji  $C_{min, ss}$  ter izpostavljenost v 24 urah ( $AUC_{0-24h, ss}$ ) v primerjavi z uporabo 2 x 200 mg tablet ibuprofena s takojšnjim sproščanjem vsakih 8 ur. Po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja so opazili primerljive vzorce za R-izomer in skupni ibuprofen. Na splošno so farmakokinetični parametri pokazali podobno izpostavljenost pri primerjavi enkratnega odmerka PR z večkratnimi odmerki IR v enakem skupnem odmerku.

Po uporabi enkratnega odmerka 2 x 300 mg tablet PR z visokokaloričnim zajtrkom z veliko vsebnostjo maščob je bil  $T_{max}$  približno 5,5 ure,  $C_{max}$  pa za 52 % višji. Ni pričakovati, da bi zvišana največja koncentracija S-ibuprofena v plazmi vplivala na varnost zdravila, saj je koncentracija v območju  $C_{max}$  po standardnem enkratnem odmerku 400 mg ibuprofena IR. Zato se lahko tablete 300 mg PR odmerjajo neodvisno od zaužite hrane.

#### Porazdelitev

Ibuprofen je v 99 % vezan na beljakovine v plazmi. Ibuprofen se porazdeli po celotnem telesu in se razprši v sinovialno tekočino. Omejeni podatki kažejo, da se ibuprofen izloča v materino mleko v zelo majhnih koncentracijah.

#### Presnova

Ibuprofen se v jetrih presnavlja predvsem s hidroksilacijo in karboksilacijo v farmakološko neaktivne presnovke. Več kot 90 % odmerka se izloči skozi ledvice v obliki presnovkov in njihovih konjugatov. Manj kot 1 % se ga izloči v obliki nespremenjenega ibuprofena.

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ni ustreznih informacij.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

hipromeloza (E 464)  
mikrokristalna celuloza (E 460)  
silicijev dioksid, koloidni hidratirani (E 551)  
premreženi natrijev karmelozat (E 468)  
glicin (E 640)  
stearinska kislina (E 570)

#### Obloga:

hipromeloza (E 464)  
titanov dioksid (E171)

makrogol  
polisorbat 80 (E 433)

Glazura:  
karnauba vosek (E 903)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/alu/poliamida z aluminijasto pokrivno folijo v zunanji škatli, ki vsebuje 6, 8, 10, 12, 16, 20 in 24 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Reckitt Benckiser d.o.o.  
Ulica grada Vukovara 269d  
10000 Zagreb  
Hrvaška

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03031/001-007

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 10. 10. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11. 4. 2023