SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Nurofen Prolong 300 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 300 mg ibuprofénu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.
Biela až takmer biela tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „N12“ na jednej strane a hladká na druhej strane.
Rozmery: dĺžka 17,5 mm, šírka 7,5 mm a hrúbka 4,9 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nurofen Prolong je indikovaný na krátkodobú liečbu miernej až stredne silnej bolesti, u ktorej sa očakáva, že bude trvať dlhšie ako 6-8 hodín, ako je bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kĺbov, menštruačná bolesť a bolesť zubov.

Nurofen Prolong je indikovaný iba pre dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí (nad 18 rokov) a starší ľudia:
Počiatočná dávka sú dve tablety (2 x 300 mg ibuprofénu). V prípade potreby sa môže po 12 hodinách užiť ďalšia dávka dvoch tabliet (2x 300 mg ibuprofénu) s časovým odstupom medzi jednotlivými dávkami aspoň 12 hodín. Maximálna denná dávka je 1200 mg ibuprofénu (4 tablety), ktorá sa nesmie prekročiť počas 24 hodín.

Iba na krátkodobé užívanie. Ak je nutné podávať tento liek dlhšie ako 4 dni alebo ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, je potrebné, aby pacient vyhľadal lekára.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej potrebnej doby na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov
Starší pacienti
Nie je potrebná žiadna špeciálna úprava dávky. Vzhľadom na možný profil nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4) je potrebné starostlivo sledovať starších pacientov.

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné znižovať dávku (pacienti so závažnou renálnou insuficienciou, pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2)
U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pacienti so závažnou hepatálnou dysfunkciou, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia
Liek nie je indikovaný na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.
Bezpečnosť a účinnosť Nurofenu Prolong u detí a dospievajúcich vo veku mladších ako 18 rokov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania
Tablety sa majú prehltnúť celé, zapiť pohárom vody a nemajú sa žuť, lámať, drviť ani cmúľať, aby sa predišlo nepríjemným pocitom v ústach a podráždeniu hrdla.

4.3 Kontraindikácie

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- pacienti s anamnézou reakcie z precitlivenosti (napr. bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo urtikária) v súvislosti s užívaním kyseliny acetylsalicylovej alebo iných nesteroidných protizápalových liekov (*Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs,* NSAID);
- aktívny peptický vred alebo anamnéza rekurentného peptického vredu/krvácanie (dve alebo viac epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania);
- anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie vo vzťahu k predchádzajúcej liečbe NSAID;
- pacienti s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním;
- pacienti s neobjasnenými poruchami krvotvorby;
- pacienti so závažnou dehydratáciou (spôsobenou napr. zvracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín);
- pacienti so závažným zlyhaním pečene, závažným renálnym zlyhaním alebo závažným srdcovým zlyhaním (trieda IV podľa klasifikácie *New York Heart Association*, NYHA)), (pozri časť 4.4);
- posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Táto forma s predĺženým uvoľňovaním je určená pre situácie, keď sa predpokladá , že bude potrebná viac ako jedna nižšia dávka liečby (forma s okamžitým uvoľňovaním).

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej potrebnej doby na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a Gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká uvedené nižšie).

Opatrnosť je potrebná u pacientov s niektorými ochoreniami:
- so systémovým *lupus erythematosus* (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva - zvýšené riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8);
- s vrodenou poruchou metabolizmu porfyrínov (napr. akútna intermitentná porfýria);

- so zníženou funkciou obličiek, pretože sa funkcia obličiek môže zhoršiť (pozri časti 4.3 a 4.8);
- s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 4.8);
- so stavmi so zvýšeným sklonom ku krvácaniu;
- bezprostredne po závažnom chirurgickom zákroku;
- s anamnézou alergickej reakcie na iné látky, keďže u týchto pacientov existuje zvýšené riziko výskytu reakcií z precitlivenosti taktiež pri užívaní lieku Nurofen Prolong;
- so sennou nádchou, nosovými polypmi, chronickou obštrukčnou chorobou pľúc alebo anamnézou alergického ochorenia, keďže u týchto pacientov existuje zvýšené riziko alergických reakcií. Tie sa môžu prejaviť ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo urtikária.

Závažné akútne reakcie z precitlivenosti (napríklad anafylaktický šok) sa pozorujú veľmi zriedkavo. Pri prvých príznakoch reakcie z precitlivenosti po užití Nurofenu Prolong sa musí liečba ukončiť. Odborný personál musí v súlade s príznakmi iniciovať lekársky nevyhnutné opatrenia.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií
Nurofen Prolong môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť bola pozorovaná pri bakteriálnej komunitne získanej pneumónii a bakteriálnych komplikáciách súviasiacich s ovčími kiahňami. Ak sa Nurofen Prolong podáva na zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, k príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Aseptická meningitída
Aseptická meningitída sa zriedkavo pozorovala u pacientov liečených ibuprofénom. Hoci je pravdepodobnejšie, že sa vyskytne u pacientov so systémovým *lupus erythematosus* a súvisiacimi ochoreniami spojivového tkaniva, bola hlásená aj u pacientov, ktorí nemajú základné chronické ochorenie.

Obličky
Vo všeobecnosti vedie pravidelné užívanie liekov proti bolesti, najmä kombinácie viacerých liekov proti bolesti, k trvalému poškodeniu obličiek s rizikom zlyhania obličiek (analgetická nefropatia).

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne reakcie
Pred začatím liečby u pacientov s hypertenziou a/alebo zlyhávaním srdca je potrebná opatrnosť (konzultácia s lekárom alebo lekárnikom), pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín, hypertenzia a edémy.

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofénu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg denne) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že by nízke dávky ibuprofénu (napr. ≤ 1 200 mg denne) boli spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca (triedy II–III NYHA), diagnostikovaným ischemickou chorobou srdca, periférnou artériovou chorobou a cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom len po dôkladnom zvážení a nemajú sa používať vysoké dávky (2 400 mg denne).

Pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) je potrebné dôsledné zváženie, najmä v prípade, že sú potrebné vysoké dávky ibuprofénu (2 400 mg/denne).

Gastrointestinálne reakcie
Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu Nurofenu Prolong s inými NSAIDs vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) (pozri časť 4.5).

NSAID sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii týchto ochorení (pozri časť 4.8).

U starších pacientov je zvýšené riziko výskytu nežiaducich účinkov, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené v súvislosti so všetkými NSAID kedykoľvek počas liečby, a to s varovnými príznakmi alebo bez nich, aj bez predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod. Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, u pacientov s anamnézou vredu, predovšetkým komplikovaným s krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3), a u starších pacientov. Títo pacienti majú začínať liečbu najnižšou dostupnou dávkou.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín alebo heparín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors,* SSRI) alebo antiagregačné látky ako kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich ibuprofén vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

U týchto pacientov a takisto u pacientov vyžadujúcich súbežnú liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liečivami, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba s protektívnymi látkami (napr. misoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy). Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú informovať lekára o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä gastrointestinálne krvácanie), predovšetkým na začiatku liečby.

Hematologické účinky
Ibuprofén môže dočasne inhibovať funkciu krvných doštičiek (agregáciu trombocytov). Pacienti s poruchami koagulácie preto majú byť starostlivo sledovaní.

Závažné kožné reakcie
V súvislosti s užívaním nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) boli zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, pričom niektoré z nich boli smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm) (pozri časť 4.8). Týmito reakciami sú najviac ohrození pacienti na začiatku liečby, väčšina prípadov sa objaví v priebehu prvého mesiaca liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (*Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP). Nurofen Prolong je potrebné vysadiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako je kožná vyrážka, lézie na slizniciach alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov
Dlhodobé užívanie akéhokoľvek analgetika proti bolesti hlavy môže viesť k zhoršeniu bolesti hlavy. Ak tento stav nastane alebo existuje podozrenie na tento stav, je potrebné vyhľadať lekársku pomoc a liečbu prerušiť. U pacientov, ktorí trpia častými alebo každodennými bolesťami hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy, je podozrenie na diagnózu bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (*Medication Overuse Headache*, MOH).

Ďalšie upozornenia
Pri dlhodobom podávaní Nurofenu Prolong sa vyžadujú pravidelné kontroly pečeňových hodnôt, funkcie obličiek, ako aj krvného obrazu.

Znížená ženská plodnosť: Pozri časť 4.6

Výnimočne môžu ovčie kiahne spôsobiť závažné infekčné komplikácie kože a mäkkých tkanív. Preto sa v prípade ovčích kiahní odporúča vyhýbať sa používaniu ibuprofénu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka..

4.5 Liekové a iné interakcie

Ibuprofén sa nesmie kombinovať s inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxigenázy-2: súbežnému užívaniu dvoch alebo viacerých NSAID sa treba vyhnúť, pretože to môže zvýšiť riziko vzniku nežiadúcich účinkov (pozri časť 4.4).
Kyselina acetylsalicylová
Súbežné podávanie ibuprofénu a kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich udalostí.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podávaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofénu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofénu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).

Ibuprofén sa má používať s opatrnosťou v kombinácii s:

Aminoglykozidy
NSAID môžu znižovať vylučovanie aminoglykozidov.

Antikoagulanciá
NSAID môžu zosilniť účinok antikoagulancií, ako je warfarín alebo heparín (pozri časť 4.4).

Antihypertenzíva (ACE inhibítory, beta-blokátory a antagonisty angiotenzínu II) a diuretiká
NSAID môžu znížiť účinok antihypertenzív a diuretík. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. u dehydrovaných pacientov alebo starších pacientov so zhoršenou funkciou obličiek) môže mať súbežné podávanie inhibítora ACE, beta-blokátora alebo antagonistov angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, za následok ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné.

Preto sa má kombinácia podávať opatrne, najmä u starších pacientov.

Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a je potrebné zvážiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, ako aj pravidelne počas jej trvania.

Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID.

Diuretiká šetriace draslík
Súbežné podávanie Nurofenu Prolong a diuretík šetriacich draslík môže viesť k hyperkaliémii.

Cholestyramín
Pri súbežnom podávaní ibuprofénu a cholestyramínu je absorpcia ibuprofénu oneskorená a znížená (25 %). Lieky sa majú podávať s odstupom niekoľkých hodín.

Kortikosteroidy
Zvýšené riziko gastrointestinálnych ulcerácií a krvácania (pozri časť 4.4).

Antiagregačné látky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)
Zvýšené riziko gastrointestinálnych ulcerácií a krvácania (pozri časť 4.4).

CYP2C9 inhibítory
Súbežné podávanie ibuprofénu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofénu (substrát CYP2C9). V štúdii s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítormi CYP2C9) sa preukázalo zvýšenie expozície S (+) ibuprofénu približne o 80 až100 %. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9, najmä pri vysokých dávkach ibuprofénu spolu s vorikonazolom alebo flukonazolom, je vhodné zvážiť zníženie dávky ibuprofénu..

Digoxín, fenytoín, lítium
Súbežné užívanie Nurofenu Prolong s digoxínom, fenytoínom alebo prípravkami lítia môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Pri správnom užívaní sa spravidla nevyžaduje kontrola hladín líthia, digoxínu a fenytoínu v sére (maximálne počas 4 dní).

Metotrexát
Existujú dôkazy o zvýšenej plazmatickej hladine metotrexátu. Podávanie Nurofenu Prolong v priebehu 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšeným koncentráciám metotrexátu a k zvýšeniu jeho toxického účinku.

Cyklosporín
Zvýšené riziko nefrotoxicity.

Mifepristón
NSAID sa nemajú podávať 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, pretože môžu znížiť účinok mifepristónu.

Takrolimus
Riziko nefrotoxicity sa zvyšuje, ak sa oba lieky podávajú súbežne.

Zidovudín
Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartróz a hematómu u HIV pozitívnych hemofilikov užívajúcich kombinovanú terapiu zidovudínom a ibuprofénom. Pri súbežnom podávaní je zvýšené riziko hematologickej toxicity.

Chinolónové antibiotiká

Údaje zo štúdie na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko kŕčov spojených s chinolónovými antibiotikami. U pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť riziko rozvoja kŕčov zvýšené.

Deriváty sulfonylmočoviny
Klinické štúdie preukázali interakcie medzi nesteroidnými protizápalovými liekmi a antidiabetikami (derivátmi sulfonylmočoviny).
Pri súbežnom užívaní sa ako preventívne opatrenie odporúča kontrola hladiny glukózy v krvi.

Probenecid a sulfínpyrazón
Lieky s obsahom probenecidu alebo sulfínpyrazónu môžu oneskoriť vylučovanie ibuprofénu.

Bylinné extrakty (*Ginkgo biloba*)
Ginkgo môže zvýšiť riziko krvácania pri užívaní NSAID.

Alkohol
Pri užívaní NSAID a súbežnom požívaní alkoholu sa môžu zvýšiť nežiaduce účinky súvisiace s liečivom, najmä tie, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálneho nervového systému.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvňovať graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývin. Údaje z epidemiologických štúdií poukazujú na zvýšené riziko potratu a malformácií srdca a gastroschízy po užití inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity.

Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou terapie. Pri zvieratách sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov spôsobuje zvýšenie pre- a postimplantačných strát a fetálno/embryonálnu letalitu. Okrem toho bol pri zvieratách, ktoré dostávali počas organogenézy inhibítory syntézy prostaglandínov, zaznamenaný zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby.

Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa preto ibuprofén nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii ibuprofénu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak za zistí oligohydramnón alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ibuprofénem sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov viesť k vystaveniu plodu:
- kardiopulmonálnej toxicite (s predčasným zúžením/uzavretí *ductus arteriosus* a pľúcnou hypertenziou);
- poruche funkcii obličiek (pozri vyššie);

matky a novorodenca, na konci gravidity:
- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj po veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice, ktoré majú za následok oneskorený alebo predĺžený pôrod.

V dôsledku toho je ibuprofén kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie
Ibuprofén a jeho metabolity sa vylučujú do ľudského mlieka v nízkych koncentráciách (0,0008% z úvodnej dávky). Doteraz nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá. Preto sa ibuprofén môže užívať počas dojčenia na krátkodobú liečbu bolesti v odporúčanej dávke.

Fertilita
Existujú určité dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu spôsobiť poruchu fertility u žien v dôsledku ovplyvnenia ovulácie. Tento jav je reverzibilný po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nurofen Prolong nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje pri odporúčaných dávkach a trvaní liečby.
Avšak pri vyšších dávkach sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky na centrálny nervový systém, ako sú únava a závrat, čo môže v ojedinelých prípadoch zhoršiť schopnosť reagovať, aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky a obsluhovať stroje. To platí vo väčšej miere v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúci zoznam nežiaducich účinkov pozostáva zo všetkých nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytli pri liečbe ibuprofénom, vrátane tých, ktoré sa objavili pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami u reumatických pacientov. Uvedené frekvencie, ktoré zahŕňajú aj veľmi zriedkavé hlásenia, sa týkajú krátkodobého užívania denných dávok až do maximálnej dennej dávky 1 200 mg ibuprofénu pri perorálnych liekových formách a maximálne 1 800 mg pri čapíkoch.

Pri nasledujúcich nežiaducich reakciách sa musí vziať do úvahy, že sú prevažne závislé od dávky a líšia sa medzi jednotlivcami.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálne.

Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy so smrteľným následkom, predovšetkým u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní ibuprofénu bola zaznamenaná nevoľnosť, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída. Riziko výskytu gastrointestinálneho krvácania závisí najmä od rozsahu dávky a dĺžky užívania.

V súvislosti s liečbou NSAID boli zaznamenané edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofénu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg denne) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Nežiaduce účinky, ktoré boli spojené s ibuprofénom, sú uvedené nižšie, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencie sú definované ako:
veľmi časté (≥ 1/10)
časté (≥ 1/100 až < 1/10)
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvádzané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	**Frekvencia**	**Nežiaduce účinky**
Infekcie a nákazy	veľmi zriedkavé	Exacerbácia zápalov súvisiacich s infekciou (napr. rozvoj nekrotizujúcej fascitídy) sa popisuje v súvislosti s užívaním nesteroidných protizápalových liekov. Pravdepodobne to súvisí s mechanizmom účinku nesteroidných protizápalových liekov. Ak sa počas užívania Nurofenu Prolong objavia alebo zhoršia príznaky infekcie, pacientovi sa odporúča bezodkladne navštíviť lekára. Je potrebné vyšetriť, či existuje indikácia na antiinfekčnú/antibiotickú liečbu. Príznaky aseptickej meningitídy, ako je stuhnutosť krku, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo zastreté vedomie, boli pozorované pri užívaní ibuprofénu. Pacienti s autoimunitnými poruchami (SLE, zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) majú zvýšenú predispozíciu.
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	poruchy krvotvorby (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza); Prvými prejavmi môžu byť horúčka, bolesť hrdla, povrchové rany v ústach, príznaky podobné chrípke, závažná únava, krvácanie z nosa a kožné krvácanie . V takých prípadoch sa odporúča ukončenie liečby týmto liekom a akýmkoľvek ďalším analgetikom alebo antipyretikom a konzultácia stavu s lekárom. Pri dlhodobej liečbe sa pravidelne kontroluje krvný obraz.

Poruchy imunitného systému	menej časté	reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa ako urtikária a pruritus, ako aj astmatické záchvaty (prípadne s poklesom krvného tlaku)
	veľmi zriedkavé	závažné reakcie z precitlivenosti prejavujúce sa opuchom tváre, jazyka a hrtana, dyspnoe, tachykardiou, hypotenziou (anafylaxiou, angioedémom alebo závažným šokom); exacerbácia astmy a bronchospazmus
	neznáme	reaktivita dýchacích ciest zahŕňajúca astmu alebo dyspnoe
Psychiatrické poruchy	veľmi zriedkavé	psychotické reakcie, depresia
Poruchy nervového systému	menej časté	poruchy centrálneho nervového systému, ako je bolesť hlavy, závrat, nespavosť, agitácia, podráždenosť alebo únava
Poruchy oka	menej časté	poruchy zraku V tomto prípade má byť pacient poučený, aby okamžite informoval lekára a prestal užívať ibuprofén
Poruchy ucha a labyrintu	zriedkavé	tinitus, poruchy sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi zriedkavé	palpitácie, zlyhanie srdca, infarkt myokardu
Poruchy ciev	veľmi zriedkavé	artériová hypertenzia, vaskulitída
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	gastrointestinálne ťažkosti, ako je dyspepsia, pyróza, bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie, flatulencia, hnačka, zápcha a mierne krvácanie do gastrointestinálneho traktu, ktoré môže vo výnimočných prípadoch spôsobiť anémiu
	menej časté	gastrointestinálne vredy, potenciálne s perforáciou alebo krvácaním; ulcerózna stomatitída, exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4), gastritída
	veľmi zriedkavé	ezofagitída a pankreatitída, tvorba membránových zúžení črevného traktu Pacient má byť poučený, aby liek vysadil a okamžite navštívil lekára, ak sa vyskytne silná bolesť v hornej časti brucha alebo meléna či hemateméza
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	porucha funkcie pečene, poškodenie pečene najmä pri dlhodobej liečbe, zlyhávanie pečene, akútna hepatitída
	menej časté	rôzne kožné vyrážky

Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi zriedkavé	bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm), alopécia Vo výnimočných prípadoch sa počas infekcie varicelou môžu vyskytnúť závažné kožné infekcie a komplikácie mäkkých tkanív (pozri tiež časť "Infekcie a nákazy")
	neznáme	reakcia zapríčinená liekom s eozinofíliou a systémovými príznakmi (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic symptoms syndrome*, syndróm DRESS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (*Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*, AGEP), fotosenzitívne reakcie
Poruchy obličiek a močových ciest	zriedkavé	Zriedkavo sa môže vyskytnúť poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza) a zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi. zvýšená koncentrácia močoviny v krvi
	veľmi zriedkavé	tvorba edémov, najmä u pacientov s artériovou hypertenziou alebo renálnou insuficienciou, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktorá môže byť sprevádzaná akútnou renálnou insuficienciou; Funkcia obličiek sa má preto pravidelne kontrolovať.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zriedkavé	znížené hladiny hemoglobínu

Popis vybraných nežiaducich reakcií
V súvislosti s liečbou ibuprofénom boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Tieto reakcie môžu pozostávať z:
a) nešpecifických alergických reakcií a anafylaxie;
b) reaktivity dýchacieho traktu, napr. astma, zhoršenie astmy, bronchospazmus alebo dyspnoe;
c) rôznych kožných reakcií, napr. vyrážky rôznych typov, pruritus, urtikária, angioedém a zriedkavejšie exfoliatívna a bulózna dermatitída (vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy a multiformného erytému).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U detí môže požitie dávky nad 400 mg/kg vyvolať príznaky. U dospelých je od dávky závislá odpoveď menej zreteľná.

Príznaky predávkovania
U väčšiny pacientov, ktorí požili klinicky významné množstvo NSAID, sa môže vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Môžu sa objaviť aj tinitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie. V závažnejších prípadoch predávkovania sa toxicita prejavuje v centrálnom nervovom systéme prejavujúce sa ako ospalosť, príležitostne excitácia a dezorientácia alebo kóma. Výnimočne u pacientov môže dôjsť ku kŕčom. Pri závažnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická

acidóza a predĺženie protrombínového času/ medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalized Ratio*, INR), pravdepodobne kvôli interferencii s účinkami cirkulujúcich faktorov zrážania krvi.

Môže sa vyskytnúť tiež akútne zlyhanie obličiek a poškodenie pečene. U astmatikov môže dôjsť k exacerbácii astmy.

Liečba predávkovania
Liečba by mala byť symptomatická a podporná a má zaistiť priechodnosť dýchacích ciest a monitorovanie srdcovej činnosti a životných funkcií, kým stav pacienta nebude stabilizovaný. Do1 hodiny po požití potenciálne toxického množstva, zvážte perorálne podanie aktívneho uhlia. V prípade častých alebo dlhších kŕčov je potrebné ich liečiť intravenózne podávaným diazepamom alebo lorazepamom. V prípade astmy poskytnite bronchodilatanciá.

Nie je k dispozícii žiadne špeciálne antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká; deriváty kyseliny propiónovej, ATC kód: M01AE01

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky
Ibuprofén je nesteroidové antiflogistikum (NSAID), ktoré sa v konvenčných experimentálnych modeloch zápalu na zvieratách ukázalo ako účinné prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov. U ľudí ibuprofén znižuje bolesť súvisiacu so zápalom, opuch a horúčku. Okrem toho ibuprofén reverzibilne inhibuje ADP a kolagénom indukovanú agregáciu krvných doštičiek.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podávaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že pri jednorazovom podaní ibuprofénu v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľnením (81 mg) došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo na agregáciu krvných doštičiek. Hoci existujú nejasnosti týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné dlhodobé užívanie ibuprofénu môže znížiť kardioprotektíny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofénu sa nepovažuje za pravdepodobný žiaden klinicky významný účinok (pozri časť 4.5).

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej, s paralelnými skupinami, s viacnásobnými dávkami, s aktívnym komparátorom a placebom kontrolovanej štúdii zubnej bolesti, skupina s Nurofenom Prolong 300 mg ibuprofénu s predĺženým uvoľňovaním (*Prolonged Release*, PR), ktorá užívala jednorazovú dávku 2 tabliet (2x 300 mg), preukázala štatisticky významnú a klinicky relevantnú úľavu od bolesti v porovnaní s placebom už po 30 minútach, ktorá pretrvávala konzistentne až 12 hodín. Analgetický účinok PR (2×300 mg) podávaného v čase nula a po 12 hodinách sa preukázal ako porovnateľný počas 24 hodín s účinkom s okamžitým účinkom (*Immediate Release*, IR) (2×200 mg) podávaného v čase nula, po 8 hodinách a po 16 hodinách.

V populácii „*intent-to-treat*“ (ITT) boli hodnoty súčtu rozdielov intenzity bolesti (*Sum of Pain Intensity Difference*, SPID) za 12 hodín, vyjadrené metódou najmenších štvorcov (*Least Squares*, LS) so

štandardnou chybou (*Standard Error*, SE), štatisticky významne vyššie v skupine s ibuprofénom PR aj v skupine s ibuprofénom IR v porovnaní so skupinou s placebom. Hodnoty LS priemerov SPID24 boli podobné a rozdiel medzi LS priemermi nebol štatisticky významný pri analýze v ITT populácii.

Medián (95 % (*Confidence Interval*, CI)) času do dosiahnutia klinicky významnej úľavy od bolesti bol rýchlejší v skupine s ibuprofénom IR (0,99 [0,84; 1,21] hodiny), nasledovaný skupinou s ibuprofénom PR (1,25 [0,94; 1,54] hodiny) v porovnaní so skupinou s placebom (2,88 [1,98, neodhadnuteľné] hodiny, P-hodnota = 0,0075 a <0,0001 pre skupiny s ibuprofénu PR a IR, v uvedenom poradí).

Po 24 hodinách bolo štatisticky významne menej pravdepodobné, že účastníci použijú záchrannú medikácie v skupine s ibuprofénom PR (25 %) a skupine s ibuprofénom IR (16 %) v porovnaní so skupinou s placebom (82 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Po jednorazovej dávke bol T_{max} pozorovaný neskôr (3 hodiny oproti typicky približne 1-2 hodiny) a plazmatické koncentrácie klesali postupnejšie pri 300 mg PR tablete v porovnaní s 200 mg IR tabletou ibuprofénu, čo potvrdzuje charakteristiku tablety predĺženého uvoľňovania 300 mg PR.

Po 12 hodinách viedlo podanie jednorazovej dávky 2x 300 mg PR tabliet k celkovo porovnateľným hodnotám C_{max} a AUC_{0-12h} pre S-ibuprofén v porovnaní s podaním tabliet 200 mg ibuprofénu s okamžitým uvoľňovaním každé 4 hodiny (3 podania).

Pri porovnaní v rovnovážnom stave viedlo podávanie 2x 300 mg PR tabliet každých 12 hodín k o 35 % nižšej hodnote $C_{max,ss}$, o 20 % nižšej hodnote $AUC_{tau,ss}$ a o 31 % vyššej hodnote $C_{min,ss}$ a expozícii počas 24 hodín ($AUC_{0-24h,ss}$) v porovnaní s podávaním 2x 200 mg ibuprofénu s okamžitým uvoľňovaním každých 8 hodín.
Porovnateľné vzorce boli pozorované po jednorazovej dávke aj v rovnovážnom stave pre R-izomér a celkový ibuprofén. Celkovo farmakokinetické parametre preukázali podobnú expozíciu pri porovnaní jednorazovej dávky PR s viacerými dávkami IR pri rovnakej celkovej dávke.

Podanie jednorazovej dávky 2x 300 mg tabliet PR spolu s raňajkami s vysokým obsahom tuku a kalórií viedlo k T_{max} približne 5,5 hodiny a o 52 % vyššej hodnote C_{max}. Neočakáva sa, že vyššia maximálna plazmatická koncentrácia S-ibuprofénu ovplyvní bezpečnosť lieku, pretože koncentrácia je v rozmedzí C_{max} po štandardnej jednorazovej dávke 400 mg ibuprofénu IR. Preto sa tablety PR 300 mg môžu dávkovať nezávisle od príjmu potravy.

Distribúcia
Ibuprofén sa na 99 % viaže na plazmatické bielkoviny. Ibuprofén sa distribuuje do celého tela a difúziou sa dostáva do synoviálnej tekutiny. Obmedzené údaje naznačujú, že ibuprofén sa vylučuje do ľudského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách.

Biotransformácia
Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni najmä hydroxyláciou a karboxyláciou na farmakologicky neaktívne metabolity. Viac ako 90 % dávky sa vylučuje obličkami vo forme metabolitov a ich konjugátov. Menej ako 1 % sa vylučuje ako nezmenený ibuprofén.

Eliminácia
Polčas eliminácie je približne 2 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Žiadne relevantné informácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:
hypromelóza (E 464)
mikrokryštalická celulóza (E 460)
koloidný hydratovaný oxid kremičitý (E 551)
kroskarmelóza, sodná soľ(E 468)
glycín (E 640)
kyselina stearová (E 570)

Obal:
hypromelóza (E 464)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol
polysorbát 80 (E 433)

Leštidlo:
karnaubský vosk (E 903)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Skladujte v pôvodnom obale, aby ste ho chránili pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia z PVC/Al/polyamidu s krycou hliníkovou fóliou v škatuľke obsahujúcej 6, 8, 10, 12, 16, 20 a 24 tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia..

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Reckitt Benckiser (Czech Republic), spol. s r.o.
Vinohradská 2828/151
Praha 3, 130 00
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0380/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026