

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Nurofen Prolong 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 300 mg ibuprofenu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá až téměř bílá tableta ve tvaru tobolky s vyraženým „N12“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Rozměry: délka 17,5 mm, šířka 7,5 mm a tloušťka 4,9 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Nurofen Prolong je indikován ke krátkodobé léčbě mírné až středně silné bolesti, u které se očekává, že bude trvat déle než 6-8 hodin, jako je bolest zad, bolest svalů, bolest kloubů, menstruační bolest a bolest zubů.

Nurofen Prolong je indikován pouze pro dospělé.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí (od 18 let) a starší osoby:

Počáteční dávka jsou dvě tablety (2 x 300 mg ibuprofenu). Dále lze v případě potřeby po 12 hodinách užít další dávku dvou tablet (2 x 300 mg ibuprofenu). Minimální interval mezi jednotlivými dávkami má být alespoň 12 hodin. Maximální denní dávka je 1200 mg ibuprofenu (4 tablety), která nesmí být překročena během 24 hodin.

Pouze ke krátkodobému užívání. Pacient se má poradit s lékařem, pokud příznaky onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud je potřeba tento léčivý přípravek užívat déle než 4 dny.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4).

#### Zvláštní populace

##### Starší osoby

Není nutná žádná zvláštní úprava dávkování. Vzhledem k možnému profilu nežádoucích účinků (viz bod 4.4) mají být starší pacienti zvláště pečlivě sledováni.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutné snížit dávky (pacienti s těžkou renální insuficiencí, viz bod 4.3).

#### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutné snížit dávky (pacienti s těžkou hepatální dysfunkcí, viz bod 4.3).

#### Pediatrická populace

Přípravek není indikován pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Bezpečnost a účinnost tohoto přípravku u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Tablety se polykají v celku a zapíjejí se sklenicí vody. Nesmí se kousat, lámat, drtit nebo cucat, aby se předešlo nepříjemným pocitům v ústech a podráždění hrdla.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- pacienti s anamnézou hypersenzitivní reakce (např. bronchospasmus, astma, rinitida, angioedém nebo urtikaria) v souvislosti s užíváním kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID);
- aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed / hemoragie (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení);
- anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID;
- pacienti s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením;
- pacienti s neobjasněnými poruchami krvetvorby;
- pacienti s těžkou dehydratací (např. způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin).
- pacienti s těžkým selháním jater, těžkým renálním selháním nebo těžkým srdečním selháním (třída IV dle NYHA), (viz bod 4.4);
- poslední trimestr gravidity (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Tato léková forma s prodlouženým uvolňováním je určena pro situace, kdy se očekává, že bude zapotřebí podat více než jednu nižší dávku léčby (léková forma s okamžitým uvolňováním).

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže).

U pacientů s určitými stavy je nutná opatrnost:

- systémový lupus erythematoses (SLE) a smíšené onemocnění pojivové tkáně - zvýšené riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8);
- vrozená porucha metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie);
- snížená funkce ledvin, protože se funkce ledvin může zhoršit (viz body 4.3 a 4.8);
- dysfunkce jater (viz body 4.3 a 4.8);
- pacienti se stavy se zvýšeným sklonem ke krvácení;
- bezprostředně po závažném chirurgickém zákroku;
- pacienti s projevy alergické reakce na jiné látky, protože u nich existuje zvýšené riziko výskytu hypersenzitivních reakcí při užívání přípravku Nurofen Prolong;
- pacienti, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy, chronickou obstrukční plicní nemocí nebo mají v anamnéze alergické onemocnění, protože u nich existuje zvýšené riziko výskytu alergických reakcí. Ty se mohou projevit jako astmatické záchvaty (tzv. analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Velmi vzácně byly pozorovány závažné akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok). Při prvních příznacích hypersensitivity, po užití přípravku Nurofen Prolong, musí být léčba ukončena. Odborný personál musí zahájit v souladu s příznaky nezbytná lékařská opatření.

#### **Maskování symptomů základního infekčního onemocnění**

Nurofen Prolong může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Nurofen Prolong podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

#### **Aseptická meningitida**

U pacientů léčených ibuprofenem byla vzácně pozorována aseptická meningitida. Ačkoli se pravděpodobně častěji vyskytuje u pacientů se systémovým lupus erythematoses a příbuznými onemocněními pojivové tkáně, byla hlášena i u pacientů, kteří nemají základní chronické onemocnění.

#### **Renální účinky**

Obecně platí, že habituální užívání analgetik, především kombinace několika analgeticky působících léčivých látek, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem renálního selhání (analgetická nefropatie).

#### **Kardiovaskulární a cerebrovaskulární reakce**

U pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo srdečního selhání je nutná před zahájením léčby opatrnost (konzultace s lékařem nebo lékárníkem), protože v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin, hypertenze a edémy.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo

cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např.  $\leq 1200$  mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

### **Gastrointestinální účinky**

Je třeba se vyhnout současnému užívání přípravku Nurofen Prolong s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) (viz bod 4.5).

NSAID musí být podávána s opatrností pacientům s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože jejich stav se může touto léčbou zhoršit (viz bod 4.8).

U starších pacientů je zvýšený výskyt nežádoucích účinků, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky ale i bez nich, i bez předchozí anamnézy závažných gastrointestinálních příhod. Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforací stoupá se zvyšující se dávkou NSAID a u pacientů s anamnézou peptického vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších osob. Tito pacienti by měli zahajovat léčbu nejnížší možnou dávkou.

Zvláštní opatrnost je doporučována u pacientů užívajících konkomitantní léčbu, která by mohla zvyšovat riziko ulcerací nebo krvácení (např. perorálně podávané kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, SSRI nebo antiagregancia jako kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5)).

Pokud se během léčby ibuprofenem objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

U pacientů se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků, mezi něž patří i pacienti dlouhodobě léčení kyselinou acetylsalicylovou v antiagregačních dávkách nebo jinými léky zvyšujícími gastrointestinální riziko (viz dále bod 4.5), je vhodné zvážit současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, obzvláště ve starším věku, musí být poučeni, aby včas hlásili všechny neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), především na počátku léčby.

### **Hematologické účinky**

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregace trombocytů). Pacienti s poruchami koagulace proto mají být pečlivě sledováni.

### **Závažné kožní reakce**

V souvislosti s užíváním NSAID byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální. Tyto reakce zahrnovaly exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lýellův syndrom) (viz bod 4.8). Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na začátku

terapie, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Nurofen Prolong musí být vysazen při prvním výskytu kožní vyrážky, slizničních lézí nebo jakýchkoliv jiných známek hypersenzitivity.

#### **Bolesti hlavy z nadužívání léků**

Dlouhodobé užívání jakéhokoli analgetika může způsobit zhoršení bolesti hlavy. Pokud tato situace nastane nebo existuje podezření, že nastala, je třeba, aby se pacient poradil se svým lékařem a léčba musí být přerušena. U pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy, je třeba mít podezření na diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků (MOH).

#### Další upozornění

Při dlouhodobém podávání přípravku Nurofen Prolong, je nutný pravidelný monitoring jaterních hodnot, renálních funkcí, stejně tak i krevního obrazu.

*Porucha fertility u žen: Viz bod 4.6*

Varicella může být výjimečně příčinou závažných komplikací postihujících kůži a měkké tkáně. Proto je vhodné se v případě varicelly vyhnout podávání ibuprofenu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Je třeba se vyhnout kombinaci ibuprofenu s jinými NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy 2: je třeba se vyhnout současnému užívání dvou nebo více NSAID, protože to může zvýšit riziko výskytu nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

#### Kyselina acetylsalicylová (ASA)

Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

#### **Ibuprofen musí být podáván s opatrností v kombinaci s:**

- aminoglykosidy: NSAID mohou snížit vylučování aminoglykosidů;
- antikoagulancií: NSAID mohou zesílit účinky antikoagulancií, jako je warfarin nebo heparin (viz bod 4.4).
- antihypertenzivy (ACE inhibitory, beta-blokátory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika: NSAID mohou snížit účinek těchto léčivých přípravků; u některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin) může mít

současné podávání inhibitorů ACE, beta-blokátorů nebo antagonistů angiotenzinu II a látek, které inhibují cyklooxygenázu, za následek další snížení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní; taková kombinace se má proto používat pouze s opatrností, především u starších pacientů; pacienti mají být adekvátně hydratováni a po zahájení souběžné léčby a dále v pravidelných intervalech je potřeba zvážit monitorování funkce ledvin. Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity NSAID;

Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity NSAID.

- kalium šetřící diuretiky: současné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může způsobit hyperkalemii (doporučuje se monitorování hladiny draslíku v séru);
- cholestyraminem: při současném podávání ibuprofenu a cholestyraminu je absorpce ibuprofenu zpožděna a snížena (25 %); léčivé přípravky mají být podávány s několikahodinovým odstupem;
- kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací a krvácení (viz bod 4.4);
- antiagregancii a selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4);
- CYP2C9 inhibitory: souběžné užívání ibuprofenu a inhibitorů CYP2C9 může zesílit působení ibuprofenu (substrát CYP2C9); ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení expozice S (+) ibuprofenu přibližně o 80 - 100 %; snížení dávky ibuprofenu se má zvážit při současném podávání silných inhibitorů CYP2C9, především pokud se podává vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolem, nebo s flukonazolem.
- digoxin, fenytoin, lithium: souběžné užívání přípravku Nurofen Prolong s digoxinem, fenytoinem nebo lithiem může zvýšit sérové hladiny těchto léčivých přípravků; kontrola sérových hladin lithia, digoxinu a fenytoinu není při správném užívání zpravidla nutná (maximálně po dobu 4 dnů);
- methotrexátem: existují důkazy o možném zvýšení plazmatických hladin methotrexátu; užívání ibuprofenu během 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšeným koncentracím methotrexátu a zvýšení jeho toxického účinku;
- cyklosporinem: zvýšené riziko nefrotoxicity;
- mifepristonem: pokud se NSAID použijí během 8 – 12 dnů po podání mifepristonu, mohou snížit účinek mifepristonu;
- takrolimem: zvýšené riziko nefrotoxicity při současném podávání obou léčivých přípravků;
- zidovudinem: existují důkazy o zvýšeném riziku hemartrózy a hematomu u HIV pozitivních pacientů s hemofilií, kteří užívají současně zidovudin a ibuprofen
- chinolonovými antibiotiky: údaje získané u zvířat naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojených s chinolonovými antibiotiky; u pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí;
- deriváty sulfonfylmočoviny: klinické studie prokázaly interakce mezi NSAID a antidiabetiky (deriváty sulfonfylmočoviny); v případě současného užívání se doporučuje sledování hladiny glukózy v krvi;
- probenecidem a sulfinpyrazonem: léčivé přípravky obsahující probenecid nebo sulfinpyrazon mohou prodlužovat vylučování ibuprofenu;
- bylinnými extrakty (Ginkgo biloba): ginkgo může při užívání s NSAID zvýšit riziko krvácení;
- alkoholem: současnou konzumací alkoholu se mohou při užívání NSAID zvýšit nežádoucí účinky související s léčivou látkou, zejména ty, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a fetální / embryonální vývoj. Data z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a trváním terapie. U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede k zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální / embryonální letalitě. Navíc byla hlášena zvýšená incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není absolutně nutné.

Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (s předčasnou konstrikcí/uzávěrem ductus arteriosus a plicní hypertenzí);
  - renální dysfunkci (viz výše);
- matku a novorozence na konci těhotenství:
- potenciálnímu prodloužení krvácení (antiagregační účinek se může objevit už při užívání velmi nízkých dávek);
  - riziku inhibice děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení porodu.

Proto je ibuprofen kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

### Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích (0,0008 % počáteční dávky). Dosud nejsou známy škodlivé účinky na kojence. Proto lze ibuprofen během kojení používat ke krátkodobé léčbě bolesti v doporučené dávce.

### Fertilita

Existují důkazy, že léčivé přípravky, které inhibují cyklooxygenázu / syntézu prostaglandinů, ovlivňují ovulaci a tím mohou způsobovat poruchu ženské plodnosti. Tento účinek je reverzibilní a odezní po ukončení terapie.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při doporučené délce léčby a doporučeném dávkování nemá Nurofen Prolong žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Protože se však při vyšších dávkách mohou vyskytnout nežádoucí účinky na centrální nervový systém, jako je únava a závrať, může být v ojedinělých případech narušena schopnost reakce a schopnost aktivně se zapojit do silničního provozu a obsluhovat stroje. To platí ve větší míře v kombinaci s alkoholem.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Přehled následujících nežádoucích účinků zahrnuje všechny nežádoucí účinky, které jsou známy z léčby ibuprofenem, včetně nežádoucích účinků při dlouhodobé léčbě vysokými dávkami u pacientů s revmatismem. Uvedené četnosti, které přesahují velmi vzácná hlášení, se týkají krátkodobého užívání denních dávek maximálně do 1 200 mg ibuprofenu u perorálních lékových forem a maximálně 1 800 mg u čípků.

U následujících nežádoucích účinků je nutno vzít v potaz, že jsou převážně závislé na dávce a liší se v rámci interindividuální variability.

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou gastrointestinální.

Mohou se objevit peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4). Po podání ibuprofenu byla hlášena nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hematemeze, ulcerózní stomatitida, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida. Zejména riziko gastrointestinálního krvácení závisí na rozmezí dávek a délce užívání.

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky, které mohou souviset s ibuprofenem, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následovně:

velmi časté	( $\geq 1/10$ )
časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
méně časté	( $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$ )
vzácné	( $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$ )
velmi vzácné	( $< 1/10\,000$ )
není známo	(z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvence jsou nežádoucí účinky uváděny v klesajícím pořadí závažnosti



<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
<b>Infekce a infestace</b>	velmi vzácné	v souvislosti s užíváním NSAID byla popsána exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. vznik nekrotizující fascitidy); to je pravděpodobně spojeno s mechanismem účinku nesteroidních protizánětlivých léků; pokud se během užívání přípravku Nurofen Prolong objeví nebo zhorší známky infekce, pacientovi se doporučuje, aby neprodleně navštívil lékaře; je třeba vyšetřit, zda existuje indikace pro antiinfekční/antibiotickou léčbu; při podávání ibuprofenu byly pozorovány příznaky aseptické meningitidy se ztuhlostí šíje, bolestí hlavy, nevolností, zvracením, horečkou nebo zastřeným vědomím; zdá se, že predisponovaní jsou pacienti s autoimunitními poruchami (SLE, smíšené onemocnění pojivové tkáně)
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	velmi vzácné	poruchy krvetvorby (anemie, leukopenie, trombocytopenie, pancytopenie, agranulocytóza); prvními příznaky mohou být horečka, bolest v krku, povrchové vřidky v ústech, příznaky připomínající chřipku, silná únava, krvácení z nosu a do kůže; pacient má být informován, že v takových případech je nutné, aby okamžitě přerušil léčbu, vyhnul se samoléčbě jakýmkoliv dalším analgetikem či antipyretikem a poradil se s lékařem, při dlouhodobé léčbě je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz
<b>Poruchy imunitního systému</b>	méně časté	hypersenzitivní reakce s <sup>1</sup> urtikárií a pruritem a astmatické záchvaty (případně s poklesem krevního tlaku)
	velmi vzácné	závažné celkové hypersenzitivní reakce; příznaky se mohou projevovat jako otok obličeje, jazyka a laryngu, dyspnoe, tachykardie, hypotenze (anafylaxe, angioedém nebo závažný šok); exacerbace astmatu a bronchospasmus
	není známo	reaktivita ze strany dýchacího traktu zahrnující astma nebo dušnost
<b>Psychiatrické poruchy</b>	velmi vzácné	psychotické reakce, deprese
<b>Poruchy nervového systému</b>	méně časté	poruchy centrálního nervového systému, jako jsou bolest hlavy, závratě, nespavost, agitovanost, podrážděnost nebo únava
<b>Poruchy oka</b>	méně časté	poruchy vidění; v tomto případě by měl být pacient poučen, aby okamžitě informoval lékaře a přestal užívat ibuprofen

<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	vzácné	tinitus, poruchy sluchu
<b>Srdeční poruchy</b>	velmi vzácné	palpitace, srdeční selhání, infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b>	velmi vzácné	arteriální hypertenze, vaskulitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	časté	gastrointestinální obtíže, jako je dyspepsie, pyróza, bolest břicha, nauzea, zvracení, flatulence, průjem, zácpa a mírné krvácení do gastrointestinálního traktu, které může ve výjimečných případech způsobovat anemii
	méně časté	gastrointestinální vředy, potenciálně s krvácením nebo perforací; ulcerózní stomatitida, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4), gastritida
	velmi vzácné	ezofagitida, pankreatitida, tvorba membránovitých striktur ve střevech, pacient má být poučen, aby vysadil léčivý přípravek a okamžitě šel k lékaři, pokud se objeví silná bolest v horní části břicha, meléna nebo hematemeza
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	velmi vzácné	dysfunkce jater, poškození jater zejména při dlouhodobé léčbě, selhání jater, akutní hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	méně časté	různé kožní vyrážky
	velmi vzácné	bulózní reakce, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, multiformního erytému a toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom), alopecie; ve výjimečných případech se mohou během infekce planými neštovicemi objevit závažné kožní infekce a komplikace postihující měkké tkáně (viz také „Infekce a infestace“)
	není známo	poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fotosenzitivní reakce
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	vzácné	vzácně se také může objevit poškození tkáně ledvin (papilární nekróza) a zvýšení koncentrací kyseliny močové v krvi; zvýšená koncentrace močoviny v krvi
	velmi vzácné	tvorba otoků, zejména u pacientů s arteriální hypertenzí nebo renální insuficiencí, nefrotický syndrom, intersticiální nefritida, která může být doprovázena akutní renální insuficiencí funkce ledvin proto má být pravidelně kontrolována
<b>Vyšetření</b>	vzácné	snížené hladiny hemoglobinu

#### Popis vybraných nežádoucích účinků:

<sup>1</sup> V souvislosti s léčbou ibuprofenem byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Tyto reakce mohou sestávat z:

- a) nespecifických alergických reakcí a anafylaxie;
- b) reaktivity dýchacího traktu, včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu nebo dušnosti;

c) určitých kožních poruch, včetně vyrážek různých typů, svědění, kopřivky, purpury, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatóz (včetně toxické epidermální nekrolýzy a erytema multiforme).

#### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky:**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **4.9 Předávkování**

Dávka přesahující 400 mg/kg ibuprofenu může u dětí způsobit symptomy toxicity. U dospělých je na dávce závislá odpověď méně zřetelná.

#### **Příznaky předávkování:**

U většiny pacientů, kteří požili klinicky významné množství NSAID, se zaznamená pouze nauzea, zvracení, bolest v epigastriu nebo vzácněji průjem. Může se objevit také tinitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení. V závažnějších případech předávkování se toxicita projevuje poruchami CNS projevující se jako ospalost, ojediněle excitace, dezorientace nebo kóma. Výjimečně u pacientů může dojít ke křečím. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy a prodloužení protrombinového času/INR pravděpodobně v důsledku interference s účinky cirkulujících faktorů srážení krve.

Může se vyskytnout též akutní selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků může dojít k exacerbaci astmatu.

#### **Léčba předávkování:**

Léčba má být symptomatická a podpůrná, zahrnující průchodnost dýchacích cest a monitorování srdeční činnosti a životních funkcí, dokud stav pacienta nebude stabilizován. Pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství, zvažte perorální podání aktivního uhlí. V případě častých nebo delších křečí je potřeba tyto léčit intravenózně podávaným diazepamem nebo lorazepamem. V případě astmatu poskytněte bronchodilatancia.

Není k dispozici žádné specifické antidotum.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina:** nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva; deriváty kyseliny propionové.

## ATC kód: M01AE01

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky: ibuprofen je nesteroidní antiflogistikum (NSAID), jehož účinnost byla prokázána v konvenčních modelech zánětu na zvířatech a spočívá v inhibici syntézy prostaglandinů. U lidí snižuje ibuprofen bolest otok a horečku související se zánětem. Mimo to ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci krevních destiček indukovanou ADP a kolagenem.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užitá jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 hodin před podáním nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

V randomizované, dvojitě zaslepené, dvojitě matoucí, paralelní skupinové, vícedávkové, aktivní a placebem kontrolované studii bolesti zubů, prokázala skupina užívající Nurofen Prolong 300 mg ibuprofenu s prodlouženým uvolňováním (PR) v jedné dávce 2 tablet (2x300 mg) statisticky významnou a klinicky významnou úlevu od bolesti ve srovnání s placebem po 30 minutách, která trvala až 12 hodin. Bylo prokázáno, že analgetický účinek PR (2 x 300 mg) podané v čase nula a 12 hodin je srovnatelný po dobu 24 hodin s účinností IR (2 x 200 mg) podané v čase nula, 8 hodin a 16 hodin.

V populaci „záměr léčit“ (intent-to-treat, ITT) byla 12hodinová skóre se součtem rozdílu intenzity bolesti (SPID) podle nejmenších čtverců (LS) statisticky významně vyšší jak ve skupině s ibuprofenem PR, tak ve skupině s ibuprofenem IR ve srovnání se skupinou s placebem. Průměrná LS skóre SPID24 byla podobná a rozdíl v průměrech LS nebyl statisticky významný při analýze v populaci ITT.

Medián (95% CI) doby do významné úlevy od bolesti byl rychlejší u skupiny s ibuprofenem IR (0,99 [0,84, 1,21] hodiny), následovaný skupinou s ibuprofenem PR (1,25 [0,94, 1,54] hodiny) ve srovnání se skupinou s placebem (2,88 [1,98, nelze odhadnout] hodin, P-hodnota = 0,0075 a <0,0001 a pro skupinu s ibuprofenem PR a IR, v daném pořadí).

Po 24 hodinách byla statisticky významně nižší pravděpodobnost použití záchranné medikace u subjektů ve skupině PR (25 %) a skupině IR (16 %) ve srovnání s pacienty ve skupině s placebem (82 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absopce

Po jednorázové dávce byl  $T_{max}$  pozorován později (3 h vs. typicky asi 1-2 h) a plazmatické koncentrace klesaly pozvolněji u 300 mg PR tablety ve srovnání s ibuprofenem 200 mg IR tablety, což potvrzuje vlastnosti prodlouženého uvolňování 300 mg PR tablety .

Po 12 hodinách vedlo podání jedné dávky 2 x 300 mg PR tablet k celkově srovnatelné  $C_{max}$  a  $AUC_{0-12h}$  pro S-ibuprofen ve srovnání s podáváním ibuprofenu 200 mg tablety s okamžitým uvolňováním každé 4 hodiny (3 podání).

Pro srovnání v ustáleném stavu vedlo podávání 2 x 300 mg tablet PR každých 12 hodin k o 35 % nižší  $C_{max,ss}$ , o 20 % nižší  $AUC_{tau,ss}$  a o 31 % vyšší  $C_{min,ss}$  a expozici za 24 hodin ( $AUC_{0-24h,ss}$ ), ve srovnání s podáváním ibuprofenu 2 x 200 mg tablety s okamžitým uvolňováním každých 8 hodin.

Srovnatelné profily byly pozorovány po jedné dávce a v ustáleném stavu pro R-izomer a celkový ibuprofen. Celkově farmakokinetické parametry prokázaly podobnou expozici při srovnání jedné dávky PR ve srovnání s více dávkami IR stejné celkové dávky.

Podání jedné dávky 2 x 300 mg PR tablet s vysokým obsahem tuku a kalorickou snídaní vedlo k  $T_{max}$  přibližně 5,5 h a o 52 % vyšší  $C_{max}$ . Neočekává se, že vyšší maximální plazmatická koncentrace S-ibuprofenu ovlivní bezpečnost přípravku, protože koncentrace je v rozmezí  $C_{max}$  po standardní jednotlivé dávce 400 mg IR ibuprofenu. V souladu s tím mohou být 300 mg PR tablety dávkovány nezávisle na příjmu potravy.

#### Distribuce

Ibuprofen se z 99 % váže na plazmatické bílkoviny. Ibuprofen je distribuován do celého těla a difunduje do synoviální tekutiny. Omezené údaje naznačují, že ibuprofen je vylučován do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích.

#### Metabolismus

Ibuprofen je metabolizován v játrech především hydroxylací a karboxylací na farmakologicky neaktivní metabolity. Více než 90 % dávky se vylučuje ledvinami jako metabolity a jejich konjugáty. Méně než 1 % se vylučuje jako intaktní ibuprofen.

#### Eliminace

Eliminační poločas je přibližně 2 hodiny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Žádné relevantní informace.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro:

Hypromelóza (E 464)

Mikrokryсталická celulóza (E 460)

Hydrát koloidního oxidu křemičitého (E 551)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Glycin (E 640)

Kyselina stearová (E 570)

Potahová vrstva:

Hypromelóza (E 464)

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Polysorbát 80 (E 433)

Leštidlo:

Karnaubský vosk (E 903)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Blistr (PVC/Al/polyamid) s víčkem z hliníkové fólie v krabičce obsahující 6, 8, 10, 12, 16, 20 and 24 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Reckitt Benckiser (Czech Republic), spol. s r.o.

Vinohradská 2828/151

Praha 3, 130 00

Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

07/305/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. 6. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 9. 2025