

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nurofen SR 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 300 mg de ibuprofen.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimat sub formă de capsulă, de culoare albă până la aproape albă, gravat cu „N12” pe o față și plan pe cealaltă față.

Dimensiuni: 17,50 mm lungime, 7,50 mm lățime și 4,90 mm grosime

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nurofen SR este indicat pentru tratamentul simptomatic de scurtă durată al durerilor de intensitate ușoară până la moderată, care sunt de așteptat să dureze mai mult de 6-8 ore, cum sunt durerile de spate, durerile musculare, durerile articulare, durerile menstruale și durerile dentare.

Nurofen SR este indicat doar pentru adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (peste 18 ani) și vârstnici:

Doza inițială este de două comprimate (2 x 300 mg). Ulterior, dacă este necesar, se pot administra încă două comprimate (2 x 300 mg), după 12 ore. Dozele se administrează la un interval de cel puțin 12 ore. Nu trebuie depășită doza maximă de 1200 mg ibuprofen (4 comprimate) într-un interval de 24 de ore.

Pentru utilizare de scurtă durată. În cazul în care administrarea medicamentului este necesară mai mult de 4 zile sau dacă simptomele se agravează, pacientului i se recomandă să se adreseze unui medic.

Reacțiile adverse pot fi minimizate prin utilizarea celei mai mici dozei eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară ameliorării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare specială a dozei. Din cauza profilului de reacții adverse posibile (vezi pct. 4.4), vârstnicii trebuie monitorizați cu deosebită atenție.

Insuficiență renală

Nu este necesară reducerea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată (pentru pacienți cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară reducerea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă, vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu este indicat pentru utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite încă la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă și nu trebuie mestecate, sparte, sfărâmate sau supte, astfel încât să se evite disconfortul la nivelul cavității bucale și iritarea gâtului.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- La pacienții care au prezentat anterior reacții de hipersensibilitate (de exemplu bronhospasm, astm bronșic, rinită, angioedem sau urticarie) asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic sau de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS);
- Boală activă sau istoric de episoade recurente de ulcer gastro-duodenal/hemoragie (două sau mai multe episoade distincte de ulcerări sau sângerări demonstrate);
- Antecedente de hemoragie sau perforație gastrointestinală asociate cu terapia anterioară cu AINS;
- La pacienți cu hemoragie cerebrovasculară sau cu altă sângerare activă;
- La pacienți cu tulburări de formare a sângelui de etiologie necunoscută;
- La pacienți cu deshidratare severă (provocată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau insuficiență cardiacă severă (Clasa IV clasificarea NYHA) (vezi și pct. 4.4);
- În timpul ultimului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Această formă farmaceutică cu eliberare prelungită este destinată situațiilor în care este de așteptat ca în cadrul tratamentului să fie necesară mai mult de o singură doză mai redusă (forma farmaceutică cu eliberare imediată).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor (vezi riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Se recomandă prudență la pacienții cu anumite afecțiuni:

- Lupus eritematos sistemic și boală mixtă a țesutului conjunctiv – risc crescut de meningită aseptică (vezi pct. 4.8).
- Tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie intermitentă acută).
- Disfuncție renală, deoarece funcția renală se poate deteriora (vezi pct. 4.3 și 4.8).
- Disfuncție hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.8).
- La pacienții care prezintă afecțiuni cu risc crescut de sângerare
- Imediat după intervenții chirurgicale majore

- La pacienții care prezintă reacții alergice la alte substanțe, deoarece aceștia prezintă un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la utilizarea ibuprofenului.
- La pacienții diagnosticați cu febra fânului, polipi nazali, afecțiuni respiratorii obstructive cronice sau antecedente de boală alergică, deoarece pentru aceștia există un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice. Acestea se pot prezenta sub forma unor crize de astm bronșic (așa numitul astm bronșic indus de analgezice), edem Quincke sau urticarie.

Reacțiile severe de hipersensibilitate acută (de exemplu șocul anafilactic) sunt observate foarte rar. La primele semne ale unei reacții de hipersensibilitate după administrarea Nurofen SR tratamentul trebuie oprit. Măsurile necesare din punct de vedere medical, în conformitate cu simptomele, trebuie inițiate de personal specializat.

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Nurofen SR poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a tratamentului corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei bacteriene dobândite în comunitate și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Nurofen SR se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În ambulator, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

Meningita aseptică

Meningita aseptică a fost observată în cazuri rare la pacienții tratați cu ibuprofen. Deși este mai probabil să apară la pacienții cu lupus eritematos sistemic și boli mixte ale țesutului conjunctiv, aceasta a fost raportată la pacienți care nu au o boală cronică asociată.

Afecțiuni renale

În general, utilizarea zilnică a analgezicelor, în special asocierea mai multor analgezice, duce la afectarea permanentă a rinichilor, cu risc de insuficiență renală (nefropatie analgezică).

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare:

Este necesară prudență (pacientul trebuie să discute cu medicul sau farmacistul) înainte de a începe tratamentul la pacienți cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă, deoarece au fost raportate retenția de lichide, hipertensiunea arterială și edemul în asociere cu terapia cu AINS.

Datele din studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg zilnic) poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că administrarea de ibuprofen în doze mici (adică ≤ 1200 mg zilnic) este asociată cu un risc crescut de evenimente trombotice arteriale.

La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasele II-III clasificarea NYHA), boală cardiacă ischemică stabilizată terapeutic, boală arterială periferică și/sau boală vasculară cerebrală, tratamentul cu ibuprofen trebuie instituit numai după o atentă analiză și trebuie evitată administrarea de doze mari (2400 mg/zi).

De asemenea, înainte de inițierea tratamentului de lungă durată la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), trebuie efectuată o analiză atentă, în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Efecte gastrointestinale (GI):

Utilizarea concomitentă a Nurofen SR cu AINS, care includ inhibitori specifici ai ciclooxygenazei-2, crește riscul de reacții adverse și trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

AINS trebuie administrate cu atenție pacienților cu antecedente de boală gastrointestinală (colită ulcerativă, boala Crohn), deoarece aceste afecțiuni pot fi agravate (vezi pct. 4.8).

Persoanele vârstnice prezintă o frecvență crescută de reacții adverse la AINS, în special hemoragie și perforație gastrointestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.2)

Hemoragia, ulcerația sau perforația gastrointestinală (GI), care pot fi letale, au fost raportate pentru toate AINS, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau antecedente de evenimente GI.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație GI este mai mare în cazul administrării de doze crescute de AINS și la pacienți cu antecedente de ulcer, în special dacă ulcerul se complică cu hemoragie sau cu perforație (vezi pct. 4.3), precum și la vârstnici. Acești pacienți trebuie să înceapă tratamentul cu cea mai mică doză disponibilă.

Se recomandă prudență la pacienții care utilizează concomitent medicamente care ar putea crește riscul de ulcerație sau sângerare, cum sunt corticosteroizii administrați oral, anticoagulante precum warfarină sau heparină, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregante plachetare cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt atunci când apar hemoragie sau ulcerație GI la pacienții care utilizează ibuprofen.

Trebuie avută în vedere terapia asociată cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă a unei doze mici de acid acetilsalicilic sau a altor medicamente care pot crește riscul gastrointestinal (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastrointestinală, în special cei vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragie GI), mai ales în etapele inițiale ale tratamentului.

Efecte hematologice

Ibuprofenul poate inhiba temporar funcția plachetelor sanguine (agregarea trombocitară). Prin urmare, se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților cu tulburări de coagulare.

Reacții cutanate severe:

Au fost raportate foarte rar reacții cutanate grave, unele dintre acestea letale, incluzând dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), în asocieră cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par a fi expuși celui mai mare risc de astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asocieră cu medicamentele care conțin ibuprofen. Administrarea Nurofen SR trebuie întreruptă la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate, leziuni ale mucoaselor sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

Cefalee indusă de abuzul de medicamente

Utilizarea prelungită a analgezicelor de orice tip pentru tratamentul cefaleei poate agrava această simptomatologie. Dacă o astfel de situație este prezentă sau suspectată, se recomandă solicitarea unui consult medical, iar tratamentul trebuie întrerupt. Diagnosticul de cefalee indusă de abuzul de medicamente (CAM) trebuie suspectat la pacienți care se confruntă cu dureri de cap frecvente sau zilnice, chiar dacă (sau din cauză că) sunt utilizate regulat medicamente împotriva cefaleei.

Alte atenționări:

În cazul administrării prelungite de Nurofen SR este necesară verificarea periodică a valorilor serice ale parametrilor funcției hepatice, funcției renale, precum și hemoleucograma completă.

Afectarea fertilității feminine: Vezi pct. 4.6

În mod excepțional, varicela poate fi originea unor complicații infecțioase grave ale pielii și ale țesuturilor moi. Prin urmare, este recomandată evitarea administrării de ibuprofen în caz de varicelă.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23mg) per doză, adică practic, „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ibuprofenului în asociere cu alte AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2: utilizarea concomitentă a două sau mai multe AINS trebuie evitată, deoarece aceasta poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).

Acid acetilsalicilic

În general, administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 5.1).

Ibuprofen trebuie utilizat cu precauție concomitent cu:

Aminoglicozide

AINS pot reduce excreția aminoglicozidelor.

Anticoagulante

AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, precum sunt warfarina sau heparina (vezi pct. 4.4).

Medicamente antihipertensive (inhibitori ai ECA, beta-blocante și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice:

AINS pot reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcția renală compromisă), utilizarea concomitentă a unui inhibitor al ECA, a unui beta-blocant sau a unui antagonist al angiotensinei II și a medicamentelor care inhibă ciclooxigenaza, poate avea ca rezultat deteriorarea suplimentară a funcției renale, care include o posibilă insuficiență renală acută, care este, de obicei, reversibilă.

Prin urmare, acest tip de administrare concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod adecvat și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și ulterior periodic.

Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate asociat cu AINS.

Diuretice care economisesc potasiul

Administrarea concomitentă a ibuprofenului și a diureticelor care economisesc potasiu poate determina hiperkaliemie (se recomandă monitorizarea potasemiei).

Colestiramină

La administrarea concomitentă de ibuprofen și colestiramină absorbția ibuprofenului este întârziată și redusă (25%). Medicamentele trebuie administrate la interval de câteva ore.

Corticosteroizi

Risc crescut de ulcerăție și hemoragie gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS):

Risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP2C9:

Administrarea concomitentă a ibuprofenului cu inhibitori ai CYP2C9 poate să crească expunerea la ibuprofen (substrat pentru CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a demonstrat o expunere crescută cu 80 până la 100% la S(+)-ibuprofen. Trebuie luată în considerare scăderea

dozei de ibuprofen atunci când se administrează concomitent cu inhibitori potenți ai CYP2C9, în special atunci când se administrează doze mari de ibuprofen concomitent cu voriconazol sau fluconazol.

Digoxină, fenitoină, litiu

Utilizarea concomitentă a Nurofen SR cu digoxină, fenitoină sau medicamente care conțin litiu poate crește concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente. **De regulă, nu este necesară o verificare a concentrațiilor plasmatiche ale litiului, digoxinei și fenitoinii în cazul utilizării corecte (timp de maxim 4 zile).**

Metotrexat:

Există dovezi privind posibila creștere a concentrațiilor plasmatiche de metotrexat. Administrarea ibuprofenului în decurs de 24 de ore înainte sau după administrarea de metotrexat poate determina concentrații plasmatiche crescute de metotrexat și o creștere a efectului toxic al acestuia.

Ciclosporină

Risc crescut de nefrotoxicitate.

Mifepristonă

Dacă AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după administrarea de mifepristonă, acestea pot reduce efectul mifepristonei.

Tacrolimus

Riscul de nefrotoxicitate este crescut în cazul în care cele două medicamente sunt administrate concomitent.

Zidovudină

Există dovezi ale unui risc crescut de hemoartroză și hematom la pacienții cu hemofilie HIV pozitivi tratați concomitent cu zidovudină și ibuprofen.

Antibiotice din clasa chinolonei

Datele obținute din studiile la animale indică faptul că AINS pot crește riscul de convulsii asociat cu antibioticele chinolone. Pacienții care utilizează AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.

Derivați de sulfoniluree

Investigațiile clinice au arătat interacțiuni între medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și antidiabetice (sulfoniluree).

Se recomandă o verificare a valorilor glicemiei în cazul administrării concomitente.

Probenecid și sulfpirazonă

Medicamentele care conțin probenecid sau sulfpirazonă pot întârzia excreția ibuprofenului.

Extrakte din plante (Ginkgo biloba)

Ginkgo poate crește riscul de sângerare indus de AINS.

Alcool

În cazul utilizării AINS, consumul concomitent de alcool etilic poate exacerba reacțiile adverse cauzate de substanța activă, în special cele cu privire la tractul gastrointestinal sau sistemul nervos central.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate afecta negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionului/fătului. Datele provenite din studiile epidemiologice sugerează un risc crescut de avort spontan și de malformație cardiacă și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în prima parte a sarcinii.

Riscul absolut de malformație cardiovasculară a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se poate considera că riscul crește odată cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine are ca rezultat creșterea pierderii pre- și post-implantare și a letalității embrio-fetale. De asemenea, creșterea incidențelor diferitelor malformații, inclusiv cardiovasculare, a fost raportată la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză.

Începând cu a 20-a săptămână de sarcină, utilizarea de ibuprofen poate provoca oligohidroamnios ca urmare a disfuncției renale fetale. Aceasta poate apărea la scurt timp după începerea tratamentului și este de obicei reversibilă la întreruperea acestuia. În plus, au fost raportate cazuri de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în trimestrul al doilea, cele mai multe dintre acestea rezolvându-se după întreruperea tratamentului.

Prin urmare, în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, ibuprofenul nu trebuie administrat decât dacă este neapărat necesar. Dacă se utilizează ibuprofen de către o femeie care încearcă să rămână gravidă, sau în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie menținută cât mai scăzută și durata tratamentului să fie cât mai scurtă posibil. Monitorizarea prenatală pentru oligohidroamnios și constricție a ductului arterial trebuie luată în considerare după expunerea la ibuprofen timp de câteva zile, începând cu a 20-a săptămână de sarcină. Administrarea de ibuprofen trebuie întreruptă în cazul în care se observă oligohidroamnios sau constricție a ductului arterial.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune - fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricția/închiderea prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (a se vedea mai sus);

Mama și nou născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect anti-agregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.
- inhibare a contracțiilor uterine, care are ca rezultat un travaliu întârziat sau prelungit.

În consecință, ibuprofenul este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină.

Alăptarea

Ibuprofenul și metaboliții săi pot trece în concentrații foarte mici (0,0008% din doza inițială) în laptele matern. Până în prezent, nu se cunosc efecte dăunătoare asupra sugarilor. Prin urmare, ibuprofenul poate fi utilizat în timpul alăptării pentru tratamentul pe termen scurt al durerii și febrei, în doza recomandată.

Fertilitatea

Există dovezi care arată că medicamentele care inhibă sinteza de ciclo-oxigenază/prostaglandine pot afecta fertilitatea feminină, printr-un efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nurofen SR nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje la dozele și durata tratamentului recomandate.

Cu toate acestea, deoarece la doze mai mari pot apărea reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi oboseală și amețeli, capacitatea de a reacționa și capacitatea de a participa activ la traficul rutier și de a folosi utilaje pot fi afectate în cazuri izolate. Acest lucru se aplică într-o măsură mai mare în cazul asocierii cu consumul de alcool.

4.8 Reacții adverse

Lista următoarelor reacții adverse cuprinde toate reacțiile adverse cunoscute la tratamentul cu ibuprofen, inclusiv cele care apar la terapia cu doze mari, pe termen lung, la pacienții cu reumatism. Frecvențele declarate, care depășesc raportările foarte rare, se referă la utilizarea pe termen scurt a dozelor zilnice de până la maxim 1200 mg de ibuprofen pentru formele farmaceutice cu administrare orală și de până la maxim 1800 mg pentru supozitoare.

În legătură cu următoarele reacții adverse la medicament, trebuie ținut cont de faptul că acestea depind în mod predominant de doză și că variază de la o persoană la alta.

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent sunt de natură gastrointestinală.

Pot apărea ulcere peptice, perforație sau hemoragie GI, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Au fost raportate ca urmare a administrării greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita.

În mod special, riscul de apariție a hemoragiei gastrointestinale depinde de dozele administrate și de durata utilizării.

Edemul, hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă au fost raportate în asociere cu tratamentul AINS.

Studiile clinice sugerează că utilizarea de ibuprofen, în special în doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Evenimentele adverse asociate cu ibuprofen sunt enumerate în continuare, clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, evenimentele adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Aparate, sisteme și organe</i>	<i>Frecvență</i>	<i>Eveniment advers</i>
<i>Infecții și infestări</i>	Foarte rare	<p>A fost descrisă agravarea inflamațiilor în relație cu infecțiile (de exemplu apariția fasceitei necrozante), care coincide cu utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Aceasta este posibil să fie asociată cu mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene.</p> <p>În consecință, în cazul în care apar sau se agravează semnele unei infecții în timpul utilizării Nurofen SR, pacientului i se recomandă să se adreseze medicului fără întârziere. Se va investiga dacă există o indicație pentru terapia anti-infecțioasă/cu antibiotice.</p> <p>Au fost observate simptome de meningită aseptică, cu redoare</p>

		a cefei, cefalee, greață, vărsături, febră sau tulburare a stării de conștiență la utilizarea ibuprofenului. Pacienții cu afecțiuni autoimune (LES, boală mixtă a țesutului conjunctiv) par a fi predispuși.
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Foarte rare	Tulburări de formare a sângelui (anemie, leucopenie, trombocitopenie, pancitopenie, agranulocitoză). Primele semne pot fi febră, durere în gât, ulcerații superficiale la nivelul gurii, simptome asemănătoare gripei, extenuare severă, sângerări nazale și sângerări cutanate. În astfel de cazuri, pacientul trebuie sfătuit să întrerupă imediat administrarea medicamentului, să evite orice auto-medicație cu analgezice sau antipiretice și să se adreseze unui medic. Hemoleucograma trebuie verificată periodic în tratamentul pe termen lung.
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate, cu urticarie și prurit, precum și crize de astm bronșic (posibil cu scădere marcată a tensiunii arteriale).
	Foarte rare	Reacții severe de hipersensibilitate generală. Simptomele pot fi umflare la nivelul feței, limbii și laringelui, dispnee, tahicardie, hipotensiune arterială (anafilaxie, angioedem sau șoc sever). Exacerbare a astmului bronșic și bronhospasm.
	Cu frecvență necunoscută	Reactivitate a căilor respiratorii, incluzând astm bronșic sau dispnee
<i>Tulburări psihice</i>	Foarte rare	Reacții psihotice, depresie.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Mai puțin frecvente	Tulburări ale sistemului nervos central cum sunt cefalee, amețeli, insomnie, agitație, iritabilitate sau fatigabilitate.
<i>Tulburări oculare</i>	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere. În acest caz, pacientul trebuie instruit să

		se adreseze imediat unui medic și să înceteze utilizarea ibuprofenului.
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Rare	Tinitus, afectare a auzului
<i>Tulburări cardiace</i>	Foarte rare	Palpitații, insuficiență cardiacă, infarct miocardic
<i>Tulburări vasculare</i>	Foarte rare	Hipertensiune arterială, vasculită
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	Frecvente	Tulburări gastrointestinale, cum sunt dispepsie, pirozis, dureri abdominale, greață, vărsături, flatulență, diaree, constipație și ușoare pierderi de sânge la nivel gastrointestinal, care pot provoca anemie în cazuri excepționale.
	Mai puțin frecvente	Ulcere gastrointestinale, posibil cu hemoragie și perforație. Stomatită ulcerativă, exacerbare a colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4), gastrită.
	Foarte rare	Esofagită, pancreatită, formare de stricturi intestinale asemănătoare diafragmelor. Pacientul va fi instruit să întrerupă administrarea medicamentului și să se prezinte imediat la medic dacă apar dureri severe în abdomenul superior, melenă sau hematemeză.
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Foarte rare	Disfuncție hepatică, afecțiuni hepatice, în special în cazul tratamentului pe termen lung, insuficiență hepatică, hepatită acută
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Mai puțin frecvente	Diferite erupții cutanate tranzitorii
	Foarte rare	Reacții buloase, care includ sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică (sindromul Lyell), alopecie. În cazuri excepționale, în timpul unei infecții cu varicelă pot apărea infecții cutanate severe și complicații ale țesuturilor moi (a se vedea și „Infecții și infestări“).
	Cu frecvență necunoscută	Reacție la medicament asociată cu eozinofilia și simptome sistemice (sindromul DRESS)

		Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacții de fotosensibilitate
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Rar pot apărea, de asemenea, leziuni la nivelul țesutului renal (necroză papilară) și concentrații crescute de acid uric în sânge. Concentrații crescute de uree în sânge.
	Foarte rare	Formare de edeme, în special la pacienți cu hipertensiune arterială sau cu insuficiență renală, sindrom nefrotic, nefrită interstițială, care pot fi însoțite de insuficiență renală acută. Prin urmare, funcția renală trebuie verificată în mod regulat.
Investigații diagnostice	Rare	Valori scăzute ale hemoglobinei

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile de hipersensibilitate au fost raportate ca urmare a tratamentului cu ibuprofen. Acestea pot consta în: (a) reacții alergice nespecifice și anafilaxie, (b) reactivitate la nivelul tractului respirator, de exemplu astm bronșic, astm bronșic agravat, bronhospasm, dispnee sau (c) diferite reacții cutanate, de exemplu prurit, urticarie, purpură, angioedem și mai rar dermatoze exfoliative și dermatoze buloase (care includ necroliză epidermică și eritem polimorf).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La copii, ingestia a mai mult de 400 mg/kg poate provoca simptome. La adulți, efectul răspunsului la doză nu este exprimat foarte clar.

Simptome:

Majoritatea pacienților care au ingerat cantități importante clinic de AINS nu vor prezenta alte simptome în afară de greață, vărsături, durere epigastrică sau, mai rar, diaree. De asemenea, pot să apară tinitus, cefalee și hemoragii gastrointestinale. În cazurile de intoxicație mai gravă, s-a observat toxicitatea la nivelul sistemului nervos central, manifestându-se sub formă de somnolență, ocazional excitație și dezorientare sau comă. Ocazional, pacienții prezintă convulsii. În cazul intoxicației grave, poate apărea acidoza metabolică, iar timpul de protrombină/INR poate fi prelungit, probabil ca urmare a interferenței cu acțiunea factorilor de coagulare circulanți.

Pot apărea insuficiența renală acută și afectare hepatică. Este posibilă exacerbarea astmului bronșic la astmatici.

Abordare terapeutică

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv și include menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. Se va lua în considerare administrarea orală a cărbunelui activat dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingerarea unei cantități potențial toxice. Dacă convulsiile sunt frecvente sau prelungite, acestea trebuie tratate cu diazepam sau lorazepam administrate intravenos. Pentru astmul bronșic se vor administra bronhodilatatoare.

Nu există un antidot specific.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiinflamatoare și antireumatice nesteroidiene, derivați de acid propionic, codul ATC: M01AE01

Mecanismul de acțiune și efectele farmacodinamice: ibuprofenul este un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS) derivat al acidului propionic, care s-a dovedit eficient prin inhibarea sintezei prostaglandinelor. La om, ibuprofenul reduce durerea asociată inflamației, edemul și febra. De asemenea, ibuprofenul inhibă reversibil agregarea plachetară.

Datele experimentale sugerează că în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg), sub formă farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

În cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele de tratament, cu doze repetate, efectuat pentru indicația de durere dentară, în grupul în care s-a administrat o singură doză de 2 comprimate (2 x 300 mg) de Nurofen SR, s-a demonstrat ameliorare a durerii statistic și clinic semnificativă, în comparație cu placebo, în decurs de 30 de minute de la administrare, care a fost susținută în mod constant până la 12 ore.

Performanța analgezică a comprimatelor cu eliberare prelungită (2 x 300 mg), măsurată la momentul zero și la 12 ore s-a dovedit a fi comparabilă pe o perioadă de 24 de ore cu cea a formelor farmaceutice cu eliberare imediată (2 x 200mg) măsurată la momentul zero, la 8 ore și la 16 ore.

În cadrul populației cu intenție de tratament (ITT), valorile celor mai mici pătrate (LS), mediei erorii standard (SE), sumei diferențelor de intensitate a durerii (SDID) au fost semnificativ mai mari din punct de vedere statistic în ambele grupuri de tratament cu ibuprofen cu eliberare prelungită (SR) și ibuprofen cu eliberare imediată (IR), comparativ cu cele din grupul cu administrare de placebo. Valorile medii LS, ale sumei diferențelor de intensitate a durerii (SDID24) au fost similare, iar diferența dintre mediile LS nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic atunci când a fost analizată în cadrul populației ITT.

Timpul median (Î 95%) până la ameliorarea semnificativă a durerii a fost mai mic pentru grupul de tratament cu ibuprofen IR (0,99 [0,84 - 1,21] ore), urmat de grupul de tratament cu ibuprofen SR (1,25 [0,94

- 1,54] ore), comparativ cu grupul cu administrare de placebo (2,88 [1,98 - neestimat] ore, valoare $p = 0,0075$ și respectiv $<0,0001$ pentru grupurile de tratament cu ibuprofen SR și IR).

După 24 de ore, subiecții au fost semnificativ mai puțin susceptibili din punct de vedere statistic în a utiliza medicamente pentru ameliorarea durerii în grupul de tratament cu ibuprofen SR (25%) și în grupul de tratament cu ibuprofen IR (16%), comparativ cu cei din grupul cu administrare de placebo (82%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea unei singure doze, T_{max} a fost observat mai târziu (3 ore comparativ cu aproximativ 1-2 ore), iar concentrațiile plasmatice au scăzut treptat pentru ibuprofen 300 mg comprimate cu eliberare prelungită, comparativ cu ibuprofen 200 mg comprimate cu eliberare imediată, confirmând proprietățile de eliberare prelungită ale comprimatelor SR 300 mg.

După 12 ore, administrarea unei singure doze de 2 x 300 mg sub formă de comprimate cu eliberare prelungită a determinat o concentrație plasmatică maximă comparabilă cu biodisponibilitatea relativă (ASC_{0-12} ore) pentru S-ibuprofen, comparativ cu utilizarea dozei de ibuprofen 200 mg sub formă de comprimate cu eliberare imediată la interval de 4 ore (3 administrări).

Pentru comparațiile la starea de echilibru și o expunere la substanța activă de peste 24 ore (ASC_{0-24} ore, se), administrarea a 2 x 300 mg comprimate cu eliberare prelungită la interval de 12 ore a dus la o C_{max} la starea de echilibru cu 35% mai scăzută, la ASC_{tau} la starea de echilibru cu 20% mai scăzută și la o C_{min} la starea de echilibru cu 35% mai crescută, comparativ cu administrarea a 2 x 200 mg ibuprofen comprimate cu eliberare imediată la interval de 8 ore. Modele comparabile au fost observate după o doză unică și la starea de echilibru pentru izomerul R și ibuprofen total. Per total, la aceeași doză totală, parametrii farmacocinetici au demonstrat o expunere similară la compararea utilizării unei singure doze de ibuprofen sub formă de comprimat cu eliberare prelungită cu administrarea de doze repetate de ibuprofen comprimate sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

Administrarea unei doze unice de 2 x 300 mg comprimate cu eliberare prelungită în timpul unui mic dejun bogat în grăsimi, cu conținut ridicat de calorii a dus la un timp de înjumătățire maxim de aproximativ 5,5 ore și la o concentrație plasmatică maximă cu 52% mai mare. Concentrația plasmatică mai mare de S-ibuprofen nu este de așteptat să afecteze siguranța medicamentului, deoarece concentrația plasmatică maximă se află în intervalul valorilor C_{max} după administrarea unei singure doze de 400 mg ibuprofen sub formă de comprimate cu eliberare imediată. În consecință, comprimatele de 300 mg cu eliberare prelungită pot fi administrate indiferent de aportul alimentar.

Distribuție

Legarea ibuprofenului de proteinele plasmatice este de 99%. Ibuprofenul este distribuit în întregul organism și difuzează în lichidul sinovial. Date limitate sugerează că ibuprofenul difuzează în laptele matern într-o cantitate foarte mică.

Metabolizare

Ibuprofenul este metabolizat în ficat, în principal prin hidroxilare și carboxilare în metaboliți farmacologic inactivi. Mai mult de 90% din doză se elimină renal sub formă de metaboliți și conjugații lor. Mai puțin de 1% din doză este eliminată sub formă de ibuprofen netransformat.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al ibuprofenului este de aproximativ 2 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Fără informații relevante.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținut:

Hipromeloză (E 464)
Celuloză microcristalină (E 460)
Dioxid de siliciu coloidal hidratat (E 551)
Croscarmeloză sodică (E 468)
Glicină (E 640)
Acid stearic (E 570)

Film:

Hipromeloză (E 464)
Dioxid de titan (E171)
Macrogol
Polisorbat 80 (E 433)

Strat de acoperire:

Ceară Carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC/aluminiu/poliamidă acoperit cu folie de aluminiu, într-o cutie de carton conținând 6, 8, 10, 12, 16, 20 și 24 de comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

RECKITT BENCKISER (ROMÂNIA) SRL
Bulevardul Iancu de Hunedoara, Nr. 48, Clădirea Crystal Tower
Etaj 11, Sector 1, București,
România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15078/2023/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Autorizare – Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023