

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Nurodur 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 300 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Bijela do bjelkasta tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom 'N12' s jedne strane i glatka s druge strane.

Dimenzije: 17,5 mm duljina, 7,5 mm širina i 4,9 mm debljina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nurodur je indiciran za kratkotrajno liječenje blage do umjerene boli za koju se očekuje da će trajati dulje od 6-8 sati, kao što su bol u leđima, bol u mišićima, bol u zglobovima, menstrualna bol i zubobolja.

Lijek Nurodur je indiciran za primjenu samo u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli (stariji od 18 godina) i starije osobe:

Početna doza je dvije tablete (2 x 300 mg ibuprofena). Ako je potrebno, nakon 12 sati može se uzeti dodatna doza od dvije tablete (2 x 300 mg ibuprofena). Razmak između doza treba biti najmanje 12 sati. Tijekom 24 sata ne smije se prekoračiti ukupna dnevna doza 1200 mg ibuprofena (4 tablete).

Samo za kratkotrajnu primjenu. Ako se lijek mora primjenjivati duže od 4 dana ili ako se simptomi pogoršaju, bolesnika treba savjetovati da se obrati liječniku.

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici:

Nije potrebna posebna prilagodba doze. Zbog mogućih nuspojava (vidjeti dio 4.4), preporučuje se pažljivo pratiti starije bolesnike.

Oštećenje funkcije bubrega:

Kod bolesnika s blagim do umjereno jakim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebno smanjenje doze (za bolesnike s teškim zatajenjem bubrega, vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre:

Kod bolesnika s blagim do umjereno jakim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno smanjenje doze (za bolesnike s teškom disfunkcijom jetre, vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija:

Nije indicirano za djecu i adolescente mlađe od 18 godina.

Sigurnost i djelotvornost ovog lijeka u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Nurodur tablete treba progutati cijele, s čašom vode i ne smiju se žvakati, lomiti, drobiti ili sisati kako bi se izbjegao neugodan osjećaj u ustima i iritacija grla.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) povezane s primjenom acetilsalicilatne kiseline (ASK) ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL).
- Aktivni ulkus/krvarenje ili anamneza ponavljano ulkusa/krvarenja na želucu (dvije ili više zasebnih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Bolesnici koji u anamnezi imaju krvarenje ili perforacije u probavnom sustavu, povezane s primjenom lijekova iz skupine NSAIL.
- Kod bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- Kod bolesnika s nerazjašnjenim poremećajima koštane srži.
- Kod bolesnika s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- Bolesnici s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV) (također vidjeti dio 4.4).
- U zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ova formulacija s produljenim oslobađanjem namijenjena je situacijama u kojima se očekuje da će biti potrebno više od jedne niže doze lijeka (formulacija s trenutnim oslobađanjem).

Nuspojave se mogu umanjiti korištenjem najniže učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno da bi se ublažili simptomi (vidjeti dio 4.2 i rizike za gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav u nastavku).

Kod bolesnika s određenim stanjima potreban je oprez tijekom primjene ovog lijeka:

- sistemski eritemski lupus i miješana bolest vezivnog tkiva – povećan rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).
- oštećenje bubrega s obzirom na to da funkcija bubrega može oslabiti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).
- disfunkcija jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).
- kod bolesnika sa stanjima koja uključuju povećanu sklonost krvarenju.
- neposredno nakon velike operacije.

- kod bolesnika koji reagiraju alergijski na druge lijekove, jer kod njih postoji povećan rizik od reakcija preosjetljivosti tijekom primjene lijeka Nurodur.
- kod bolesnika koji boluju od peludne groznice, nosnih polipa ili kronične opstruktivne bolesti pluća ili u anamnezi imaju alergijske reakcije, jer kod njih postoji povećan rizik za razvoj alergijskih reakcija. One se mogu manifestirati kao napadaji astme (takozvana analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Vrlo su rijetko zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Čim se primijete prvi znakovi preosjetljivosti nakon primjene Nurodur tableta, terapiju treba prekinuti. Stručno osoblje mora poduzeti potrebne medicinske mjere ovisno o simptomima.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Nurodur može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelom. Kada se Nurodur primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Aseptički meningitis

U bolesnika na terapiji ibuprofenom u rijetkim je slučajevima opažen aseptički meningitis. Iako je vjerojatnije da će se pojaviti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom i srodnim bolestima vezivnog tkiva, zabilježen je u bolesnika koji nemaju temeljnu kroničnu bolest.

Bubrezi:

Učestala i dugotrajna primjena analgetika, posebno nekoliko takvih lijekova u kombinaciji, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega i razvoja bubrežnog zatajenja (analgetska nefropatija).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:

Kod bolesnika s hipertenzijom i/ili zatajenjem srca u anamnezi, prije početka liječenja potreban je oprez (savjetovanje s liječnikom ili ljekarnikom) s obzirom na to da su zabilježeni slučajevi zadržavanja tekućine, hipertenzije i pojave edema povezani s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. ≤ 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija, i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan).

Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih Nurodurom. Kounisov sindrom je definiran kao kardiovaskularni simptomi koji su posljedica alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, a potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Gastrointestinalni učinci:

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu lijeka Nurodur s drugim NSAIL uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer se povećava rizik za razvoj nuspojava (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima kod kojih postoje anamnestički podaci o bolestima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), lijekove iz skupine NSAIL treba davati s oprezom budući da njihova primjena može pogoršati stanje bolesti probavnog sustava (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici imaju povećanu učestalost nuspojava tijekom primjene lijekova iz skupine NSAIL, posebno krvarenja i perforacija iz probavnog sustava koji mogu imati i smrtni ishod (vidjeti dio 4.2).

Krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, mogući su bilo kada tijekom primjene NSAIL, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazani su za sve lijekove iz skupine NSAIL. Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći s povećanjem doza NSAIL i kod bolesnika koji u anamnezi imaju ulkus, posebice ako je on povezan s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te kod starijih osoba. Takvi bolesnici trebali bi započeti terapiju najnižom mogućom dozom.

Potreban je oprez kod bolesnika koji istodobno primjenjuju druge lijekove koji mogu povećati rizik nastanka ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina ili heparina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) ili antiagregacijski lijekovi kao acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5).

Ako tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Kod ovih bolesnika treba razmisliti o istodobnoj terapiji gastroprotektivnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe), kao i kod bolesnika koji istodobno moraju uzimati niske doze acetilsalicilatne kiseline ili druge lijekove koji bi mogli povećati rizik za probavni sustav (vidjeti nastavak i dio 4.5). Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, osobito starije osobe, potrebno je upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Hematološki učinci

Ibuprofen može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita). Stoga bolesnike s poremećajima koagulacije treba pažljivo pratiti.

Teške kožne nuspojave (SCAR):

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući ekfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS simptom) i akutnu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, prijavljene povezano s primjenom ibuprofena (vidjeti dio 4.8). Većina ovih reakcija pojavila se unutar prvog mjeseca. Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu ibuprofena treba i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Glavobolja zbog prekomjerne upotrebe lijeka:

Kod dugotrajne primjene bilo kojeg analgetika u liječenju glavobolje, ona se može pogoršati. U tom slučaju, glavobolja se ne smije liječiti povećanjem doze analgetika. Treba potražiti savjet liječnika i prestati s primjenom lijeka. Kod bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) čestoj primjeni lijekova za glavobolju treba posumnjati na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom primjenom ovih lijekova.

Ostale napomene:

Kod dugotrajne primjene Nurodur tableta potrebna je redovita kontrola aktivnosti jetrenih enzima, funkcije bubrega i krvne slike.

Poremećaj plodnosti kod žena: Vidjeti dio 4.6.

U iznimnim slučajevima, varicela može uzrokovati komplikacije ozbiljnih infekcija kože i mekog tkiva. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju vodenih kozica.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Treba izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena u kombinaciji s drugim NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2: treba izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više NSAIL jer to može povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Acetilsalicilatna kiselina

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline se načelno ne preporučuje zbog povišenog rizika za razvoj nuspojava.

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).

Potreban je oprez prilikom primjene ibuprofena s:

Aminoglikozidi

NSAIL mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

Antikoagulansi

Lijekovi iz skupine NSAIL mogu pojačati učinak antikoagulansa poput varfarina ili heparina (vidjeti dio 4.4).

Antihipertenzivi (ACE inhibitori, beta-blokatori i antagonisti angiotenzina-II) i diuretici

Lijekovi iz skupine NSAIL mogu smanjiti učinak ovih lijekova. U nekim slučajevima kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, beta-blokatora ili antagonista angiotenzina-II s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega, uključujući i potencijalno akutno zatajenje bubrega koje je najčešće reverzibilno.

Stoga ove kombinacije lijekova treba koristiti s oprezom, posebno kod starijih bolesnika. Bolesnike treba prikladno hidrirati te razmotriti mogućnost praćenja funkcije bubrega nakon početka uzimanja kombinirane terapije i povremeno tijekom liječenja.

Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti lijekova iz skupine NSAIL.

Diuretici koji štede kalij

Istodobna primjena lijeka Nurodur i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalemije (preporučuje se praćenje funkcije bubrega).

Kolestiramin

Pri istodobnoj primjeni ibuprofena i kolestiramina apsorpcija ibuprofena je odgođena i smanjena (25 %). Ove lijekove treba primjenjivati u razmaku od nekoliko sati.

Kortikosteroidi

Povećani rizik od gastrointestinalnih ulceracija i krvarenja (vidjeti dio 4.4).

Antitrombotični lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Povećani rizik od krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP2C9

Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitorima CYP2C9) bila je vidljiva povećana izloženost S(+) ibuprofenu za približno 80 do 100 %. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena pri istodobnoj primjeni sa snažnim CYP2C9 inhibitorima, osobito kad se visoke doze ibuprofena primjenjuju bilo s vorikonazolom ili flukonazolom.

Digoksin, fenitoin, litij

Istodobna primjena lijeka Nurodur s digoksinom, fenitoinom ili litijem može povećati njihovu razinu u serumu. Provjera razine litija, digoksina i fenitoina u serumu u pravilu nije obvezna ako se lijek ispravno primjenjuje (najduže tijekom 4 dana).

Metotreksat

Postoje dokazi o mogućem povećanju razine metotreksata u plazmi. Primjena lijeka Nurodur unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata i pojačanja njegovih toksičnih učinaka.

Ciklosporin

Postoji povećani rizik od nefrotoksičnosti.

Mifepriston

Ako se lijekovi iz skupine NSAIL primjenjuju 8–12 dana nakon primjene mifepristona, mogu smanjiti učinak mifepristona.

Takrolimus

Rizik od nefrotoksičnosti je povećan ako se ova dva lijeka primjenjuju istodobno.

Zidovudin

Postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih (+) hemofilicara koji istodobno primaju terapiju zidovudinom i ibuprofenom.

Kinolonski antibiotici

Ispitivanja na životinjama pokazuju da lijekovi iz skupine NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove iz skupine NSAIL i kinolone imaju povećan rizik za razvoj konvulzija.

Derivati sulfonilureje

Klinička ispitivanja su pokazala interakcije između NSAIL i antidijabetika (derivata sulfonilureje).

Preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka.

Probenecid i sulfinpirazon

Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Biljni preparati (Ginkgo biloba)

Ginkgo može povećati rizik od krvarenja povezan s uporabom NSAIL-a.

Alkohol

Uz istodobnu konzumaciju alkohola, nuspojave povezane s djelatnom tvari, osobito one koje se tiču gastrointestinalnog trakta ili središnjeg živčanog sustava, mogu se pojačati pri primjeni NSAIL-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili na embrionalni, odnosno fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći.

Apsolutni rizik za pojavu kardiovaskularnih malformacija porastao je s manje od 1% na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava povećanjem doze i vremenom trajanja terapije. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina rezultirala je povećanom smrtnošću zametka prije i poslije implantacije i povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, kod životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramniju uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, prijavljeni su slučajevi suženja *ductus arteriosus* uslijed primjene u drugom tromjesečju trudnoće u kojima je većinom došlo do oporavka nakon prestanka primjene.

Stoga se ibuprofen ne smije davati tijekom prvog i drugog tromjesečja osim ako nije prijeko potrebno. Ako ibuprofen primjenjuje žena koja pokušava zatrudnjeti, ili se primjenjuje tijekom prvog i drugog tromjesečja, dozu je potrebno održati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon izlaganja ibuprofenu tijekom nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, potrebno je razmotriti antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja *ductus arteriosus*. Ako se utvrdi oligohidramnija ili suženje *ductus arteriosus*, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductusa arteriosus* i plućna hipertenzija);
 - oštećenju funkcije bubrega (vidjeti gore);
- majku i dijete, na kraju trudnoće:
 - mogućem produljenom vremenu krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama;
 - inhibiciji kontrakcija maternice što može dovesti do odgođenog ili produljenog poroda.

Stoga je primjena ibuprofena kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti se mogu izlučiti u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama (0,0008 % početne doze). Do sada nisu poznati štetni učinci za dojenče. Stoga se ibuprofen može primjenjivati u preporučenoj dozi tijekom dojenja za kratkotrajno liječenje boli.

Plodnost

Postoje dokazi o tome da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu utjecati na plodnost kod žena zbog učinka na ovulaciju. Ova se pojava povlači nakon prestanka uzimanja lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nurodur ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima kada se primjenjuju u preporučenim dozama i trajanju liječenja.

Međutim, kako se kod primjene viših doza mogu pojaviti nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava kao što su umor i omaglica, u izoliranim slučajevima sposobnost reagiranja i sposobnost aktivnog sudjelovanja u cestovnom prometu i rada sa strojevima mogu biti narušeni. To se u većoj mjeri odnosi na kombinaciju s alkoholom.

4.8 Nuspojave

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tijekom primjene ibuprofena, također i one koje su se pojavile pri dugotrajnoj primjeni visokih doza lijeka kod reumatskih bolesnika. Navedena učestalost koja obuhvaća i vrlo rijetke nuspojave, odnosi se na kratkotrajnu primjenu oralnih oblika ibuprofena u maksimalnoj dnevnoj dozi do 1200 mg ili supozitorija u dozi do 1800 mg.

Kod navedenih nuspojava treba uzeti u obzir da one pretežno ovise o dozi i karakteristikama pojedinog bolesnika.

Najčešće zabilježene nuspojave odnose se na probavni sustav.

Mogu se pojaviti: peptički ulkus, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4). Zabilježeni su i mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bolovi u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Manje često primijećen je i gastritis. Rizik od krvarenja u probavnom sustavu posebice ovisi o dozi i vremenu trajanja terapije.

Tijekom terapije lijekovima iz skupine NSAIL zabilježeni su edemi, hipertenzija i zatajenje srca.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave povezane s primjenom ibuprofena dane su u tablici, klasificirane prema organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od više ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Opisana je egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koja se podudara s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. To je vjerojatno povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih

		liješkova. Ako se tijekom primjene Nurodura jave ili pogoršaju znakovi infekcije, preporučuje se bez odgode posjetiti liječnika. Potrebno je ispitati postoji li indikacija za antiinfektivnu/antibiotsku terapiju. Simptomi aseptičkog meningitisa (ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili zamućenje svijesti) primijećeni su za vrijeme liječenja ibuprofenom. Čini se da postoji predispozicija bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (sistemski eritemski lupus, miješana bolest vezivnog tkiva) za razvoj ovih simptoma.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi mogu biti vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa te krvarenja kože. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da odmah prekine primjenu ovog lijeka, izbjegava samoliječenje analgeticima i antipireticima te da se obrati liječniku. Kod dugotrajne terapije potrebno je redovito kontrolirati krvnu sliku.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Reakcije preosjetljivosti praćene urtikarijom i svrbežom, kao i napadaji astme (moguće s padom krvnog tlaka).
	Vrlo rijetko	Teške generalizirane reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili teški šok).

		Pogoršanje astme i bronhospazma.
	Nepoznato	Reaktivnost respiratornog trakta koja uključuje astmu ili dispneju.
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Psihotične reakcije, depresija.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaji središnjeg živčanog sustava poput glavobolje, omaglice, nesanice, agitacije, razdražljivosti ili umora.
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida. U tom slučaju bolesnika treba uputiti da odmah obavijesti liječnika i prestane uzimati ibuprofen.
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus, oštećenje sluha.
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Palpitacije, zatajenje srca, infarkt miokarda.
	Nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Arterijska hipertenzija, vaskulitis.
Poremećaji probavnog sustava	Često	Nuspojave u probavnom sustavu poput dispepsije, piroze, bolova u abdomenu, mučnine, povraćanja, flatulencije, proljeva, konstipacije i blagog krvarenja u probavnom sustavu koje može uzrokovati anemiju u iznimnim slučajevima.
	Manje često	Gastrointestinalni ulceri, moguće s krvarenjem i perforacijom. Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, pankreatitis, stvaranje intestinalnih striktura sličnih dijafragmi. Bolesnika treba savjetovati da prestane uzimati lijek i da odmah posjeti liječnika ako se pojave jaki bolovi u gornjem dijelu trbuha ili melena ili hematemeza.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Disfunkcija jetre, oštećenje jetre, posebno pri dugotrajnom liječenju, zatajenje jetre, akutni hepatitis.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Razni kožni osipi.
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i

		toksičnu epidermalnu nekrolizu), alopecija. U iznimnim slučajevima, teške infekcije kože i komplikacije na mekim tkivima mogu se pojaviti tijekom infekcije varicelom (vidjeti također "Infekcije i infestacije").
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Rijetko se mogu pojaviti oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza) i povišena koncentracija mokraćne kiseline u krvi. Povišena koncentracija uree u krvi.
	Vrlo rijetko	Stvaranje edema, naročito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili insuficijencijom bubrega, nefrotički sindrom, intersticijski nefritis koji može biti praćen akutnom insuficijencijom bubrega. Stoga treba redovito provjeravati parametre bubrežne funkcije.
Pretrage	Rijetko	Snižene razine hemoglobina.

Opis odabranih nuspojava

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti nakon liječenja ibuprofenom. One mogu uključivati (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksu, (b) reakcije dišnog sustava, npr. astmu, pogoršanje astme, bronhospazam, dispneju ili (c) različite kožne poremećaje, uključujući razne tipove osipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem te rjeđe ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu i eritem multiforme).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Kod djece ingestija doze veće od 400 mg/kg može uzrokovati simptome. Kod odraslih nije jasno utvrđen odnos između doze i učinka.

Simptomi:

Većina bolesnika koji uzmu klinički značajnu količinu lijekova iz skupine NSAIL osjetit će samo mučninu, povraćanje, bol u epigastriju ili rjeđe proljev. Tinitus, glavobolja i krvarenje iz probavnog

sustava su također mogući. Kod ozbiljnijeg predoziranja, primijećeni su poremećaji središnjeg živčanog sustava koji se manifestiraju kao omamljenost, povremeno uzbuđenost i dezorijentacija ili koma.

Ponekad može doći do razvoja konvulzija. Dugotrajna primjena doza viših od preporučenih ili predoziranje može rezultirati bubrežnom tubularnom acidozom i hipokalemijom. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza. Protrombinsko vrijeme/INR može biti produženo, vjerojatno zbog međusobnog utjecaja s cirkulirajućim čimbenicima zgrušavanja.

Mogu se pojaviti akutno zatajenje bubrega i oštećenje jetre. Kod astmatičara može doći do pogoršanja astme.

Liječenje:

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno te treba održavati prohodnost dišnih putova i pratiti akciju srca i vitalne znakove dok se stanje ne stabilizira. Može se razmotriti oralna primjena aktivnog ugljena unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka. Kod učestalih ili produljenih konvulzija, treba dati diazepam ili lorazepam intravenski. Astmatičarima treba dati bronhodilatatore.

Ne postoji specifičan protuotrov.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem; nesteroidni pripravci; derivati propionske kiseline
ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci: Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) za koji je u konvencionalnim ispitivanjima na životinjama dokazana učinkovitost putem inhibicije sinteze prostaglandina. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, otok i povišenu temperaturu.

Također, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita induciranu ADP-om i kolagenom.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da je zamiјеćen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

U randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnom i placebom kontroliranom ispitivanju zubobolje, s dvostrukim placebom, paralelnom grupom i višestrukim dozama, grupa koja je uzimala jednu dozu od 2 tablete (2 x 300 mg) lijeka Nurodur 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem (PR) pokazala je statistički značajno i klinički znatno olakšanje boli u usporedbi s placebom, od 30. minute, koje je postojano trajalo do 12 sati. Analgetsko djelovanje tableta s produljenim oslobađanjem (2 x 300 mg) doziranih u vrijeme 0 i u 12 sati pokazalo se usporedivim tijekom razdoblja od 24 sata u odnosu na učinak tableta s trenutnim oslobađanjem (IR) (2 x 200 mg) doziranih u vrijeme 0, 8 i 16 sati.

U populaciji s namjerom liječenja (ITT), 12-satni rezultati najmanjeg kvadrata (LS) srednje vrijednosti standardne pogreške (SE) zbroja razlike intenziteta boli (SPID) bili su statistički značajno viši i u skupini s ibuprofenom s produljenim oslobađanjem i u skupini s ibuprofenom s trenutnim oslobađanjem, u usporedbi s placebo skupinom. LS srednji SPID24 rezultati bili su slični, a razlika u LS srednjim vrijednostima nije bila statistički značajna kada je analizirana u ITT populaciji.

Medijan (95 % CI) vremena do značajnog ublažavanja boli bio je brži za skupinu koja je primala ibuprofen IR (0,99 [0,84, 1,21] sati), a slijedila je skupina koja je primala ibuprofen PR (1,25 [0,94, 1,54] sati) u usporedbi s placebo skupinom (2,88 [1,98, ne može se procijeniti] sati, P-vrijednost = 0,0075 i <0,0001 i za skupinu s ibuprofen tabletama s produljenim oslobađanjem odnosno skupinu s tabletama s trenutnim oslobađanjem).

Nakon 24 sata, ispitanici su statistički značajno manje koristili lijekove za hitno ublažavanje simptoma u skupini s tabletama s produljenim oslobađanjem (25 %) i skupini s tabletama s trenutnim oslobađanjem (16 %) u usporedbi s onima u placebo skupini (82 %).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon jedne doze, T_{max} je primijećen kasnije (3 sata naspram obično oko 1-2 sata) i koncentracije u plazmi su postupnije opadale za tabletu od 300 mg s produljenim oslobađanjem u usporedbi s tabletom ibuprofena od 200 mg s trenutnim oslobađanjem, potvrđujući karakteristike produljenog oslobađanja tablete od 300 mg.

Nakon 12 sati, primjena pojedinačne doze od 2 x 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem rezultirala je ukupnim usporedivim C_{max} i AUC_{0-12h} za S-ibuprofen, u usporedbi s primjenom ibuprofena od 200 mg tableta s trenutnim oslobađanjem svaka 4 sata (3 primjene).

Za usporedbe u stanju dinamičke ravnoteže, primjena 2 x 300 mg PR tableta svakih 12 sati rezultirala je 35% nižim $C_{max,ss}$, 20% nižim $AUC_{tau,ss}$ i 31% višim $C_{min,ss}$ i izloženošću tijekom 24 sata ($AUC_{0-24h,ss}$), u usporedbi s primjenom ibuprofena 2 x 200 mg tablete s trenutnim oslobađanjem svakih 8 sati. Usporedni uzorci uočeni su nakon pojedinačne doze i u stanju dinamičke ravnoteže za R-izomer i ukupni ibuprofen. Sve u svemu, farmakokinetički parametri pokazali su sličnu izloženost pri usporedbi jedne doze tablete s produljenim oslobađanjem u usporedbi s višestrukim dozama tableta s trenutnim oslobađanjem iste ukupne doze.

Primjena jedne doze od 2 x 300 mg tablete s produljenim oslobađanjem s doručkom s visokim udjelom masti i kalorija rezultirala je T_{max} od oko 5,5 sati i 52 % višim C_{max} . Ne očekuje se da će veća vršna koncentracija S-ibuprofena u plazmi utjecati na sigurnost proizvoda, budući da je koncentracija u rasponu C_{max} nakon standardne pojedinačne doze tablete s trenutnim oslobađanjem ibuprofena od 400 mg. U skladu s tim, tablete od 300 mg s produljenim oslobađanjem mogu se dozirati neovisno o unosu hrane.

Distribucija

Ibuprofen je 99 % vezan za proteine plazme. Ibuprofen se distribuira po cijelom tijelu i difundira u sinovijalnu tekućinu. Ograničeni podaci pokazuju da se ibuprofen izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri uglavnom hidroksilacijom i karboksilacijom u farmakološki neaktivne metabolite. Više od 90 % doze eliminira se bubrezima u obliku metabolita i njihovih konjugata. Manje od 1 % se izlučuje kao intaktni ibuprofen.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je približno 2 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema relevantnih informacija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

hipromeloza (E464)
celuloza, mikrokristalična (E460)
silicijev dioksid, koloidni, hidratizirani (E551)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
glicin (E640)
stearatna kiselina (E570)

Ovojnica:

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
polisorbat 80 (E433)

Sjajni sloj:

karnauba vosak (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja od PVC/Al/poliamida s pokrovom od aluminijske folije u kutiji koja sadrži 6, 8, 10, 12, 16, 20 i 24 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Reckitt Benckiser d.o.o.
Ulica grada Vukovara 269d

10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-066386954

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. svibnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. travnja 2025.