

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. **NAZIV GOTOVOG LIJEKA**
NEOFEN
100 mg/5 ml
sirup
ibuprofen

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**
5 ml sirupa sadrži 100 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
15 ml sirupa sadrži 1,111 mmol (25,55 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**
Sirup.
NEOFEN sirup je bijela suspenzija s okusom passion fruit i naranče.

4. **KLINIČKI PODACI**

4.1 **Terapijske indikacije**

NEOFEN oralna suspenzija namijenjena je za primjenu u djece starije od 3 mjeseca, odnosno tjelesne mase veće od 5 kilograma. Ovaj lijek mogu uzimati i odrasli, posebno u slučajevima kada iz bilo kojeg razloga (npr. teškoće pri gutanju) ne mogu uzimati tablete.

Neofen sirup namijenjen je za:

- **snižavanje povišene tjelesne temperature**
 - uslijed obične prehlade i gripe
 - kao reakcije na primljeno cjepivo
- **ublažavanje blagih do srednje jakih bolova različitog podrijetla**
 - bolovi uslijed obične prehlade i gripe
 - glavobolja
 - bol uslijed ozljede (iščašanja, uganuća)
 - zubobolja, bol pri nicanju zubi
 - menstruacijska bol i bol kod predmenstruacijskog sindroma (primarna dismenoreja)
 - bolovi reumatskog podrijetla.

4.2 **Doziranje i način primjene**

Doziranje

Neofen sirup namijenjen je za kratkotrajnu primjenu.

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

Neofen sirup se uobičajeno uzima svakih 6-8 sati u dozama navedenim za djecu i odrasle, a razmak između pojedinih doza ne smije biti manji od 4 sata.

Djeca od 3 mjeseca do 12 godina

Bol i vrućica: Preporučena dnevna doza ibuprofena iznosi 20-30 mg/kg tjelesne mase, podijeljeno u više pojedinačnih doza.

Pri određivanju doze NEOFEN sirupa koja se daje djetetu, potrebno je voditi računa o tjelesnoj masi djeteta.

Preporučena shema doziranja NEOFEN sirupa u djece od 3 mjeseca do 12 godina			
dob djeteta (mjeseci/godine)	tjelesna masa djeteta (kg)	doza NEOFEN sirupa* (ml)	pojedinačna doza ibuprofena (mg)
3-6 mj.	> 5	2,5	50
6-11 mj.	6-8	2,5 - 3,75	50-75
1-2 god.	9-10	2,5 - 3,75	50-75
2-3 god.	11-16	3,75 - 5	75-100
4-5 god.	17-21	5 - 6,25	100-125
6-8 god.	22-27	6,25 - 7,5	125-150
9-10 god.	28-32	7,5 -10	150-200
11-12 god.	33-43	10 - 15	200-300

*NEOFEN sirup uzima se 3-4 puta na dan, dok se u dojenčadi od 3-12 mjeseci primjenjuje 3 puta na dan.

Potrebno je zatražiti savjet liječnika kod djece u dobi od 3-5 mjeseci ako se simptomi pogoršaju odnosno ne kasnije od 24 sata ako se simptomi ne povuku.

Ako je u djece s navršenih 6 mjeseci do 12 godina lijek potrebno uzimati 3 dana, odnosno ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Postvakcinalna vrućica: Ukoliko se nakon cijepljenja pojavi vrućica, može se primijeniti odgovarajuća doza ibuprofena, koja se prema potrebi može ponoviti nakon 6 sati. Ukoliko je nakon toga vrućica i dalje izražena, potrebno je potražiti savjet liječnika.

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučena doza je 10 ml sirupa (200 mg) svakih 4-6 sati. U određenim slučajevima može se uzeti 20 ml sirupa (400 mg) odjednom. Ne preporučuje se bez nadzora liječnika primjena veća od 60 ml sirupa (1200 mg) unutar 24 sata.

Dozvoljeno trajanje primjene NEOFEN 100 mg/5 ml oralne suspenzije bez savjeta liječnika u odraslih bolesnika je 3 dana u slučaju vrućice i 5 dana u slučaju boli.

Ako je u djece starije od 12 godina, uključujući i adolescente, lijek potrebno uzimati 3 dana, odnosno ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Starije osobe

Starije osobe imaju povećani rizik za ozbiljne posljedice zbog pojave neželjenih reakcija (prvenstveno gastrointestinalno krvarenje). Ove se reakcije mogu umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg vremenskog razdoblja.

Način primjene

Prije primjene sadržaj bočice treba snažno mućkati otprilike 20-30 sekundi radi resuspenzije. Stajanjem može doći do zgušnjavanja suspenzije, što ne utječe na svojstva lijeka.

Preporučuje se lijek uzimati uz obrok ili s dosta tekućine, kako bi se smanjila mogućnost nastanka probavnih smetnji.

Za lakše i točnije odmjeravanje pojedinačne doze NEOFEN sirupa koristi se priložena graduirana štrcaljka za usta.

4.3 Kontraindikacije

Neofen sirup ne smije se primijeniti:

- kod preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji su nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova imali reakciju preosjetljivosti (npr. astma, rinitis, angioedem, urtikarija)
- u bolesnika s aktivnim peptičkim vriedom ili krvarenjem, odnosno anamnezom recidivirajućeg peptičkog vrieda/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- u bolesnika s pozitivnim anamnestičkim podatkom o prijašnjem krvarenju ili perforaciji u probavnom sustavu vezano uz terapiju lijekovima iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova
- u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV), insuficijencijom bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.4.)
- u posljednjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se umanjiti primjenom najmanje učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme.

U slučaju pojave alergijske reakcije pri primjeni Neofen sirupa treba prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Probavni sustav

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu (od kojih neke mogu imati i smrtni ishod), moguće su bilo kada tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova, sa ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke, a dokazana su za sve lijekove iz skupine NSAR.

U bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vriedu (osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija) (vidjeti dio 4.3.) i u starijih osoba, rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu se povećava uz povećanje doze nesteroidnih protuupalnih lijekova. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom.

Kod prije navedenih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti nastavak i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. inhibitorima protonске crpke).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav (osobito starije osobe), potrebno je upozoriti da liječniku prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka vrieda ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje podaci iz anamneze o oboljenjima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8.).

Ukoliko tijekom primjene Neofen sirupa dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Tijekom primjene Neofen sirupa treba izbjegavati konzumaciju alkohola i pušenje, zbog povećanog rizika od nuspojava u probavnom sustavu (krvarenje, ulceracije, perforacije). Rizik od nuspojava u probavnom sustavu povećan je kod dugotrajne primjene većih doza ibuprofena.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili zatajivanju srca, budući je kod primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

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).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih ibuprofenom. 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.

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).

Bolesnici s poremećenom funkcijom bubrega

Kako se ibuprofen izlučuje poglavito putem bubrega, bolesnike sa značajno poremećenom funkcijom bubrega treba redovito kontrolirati i po potrebi smanjiti dozu, kako bi se izbjeglo nakupljanje lijeka. U bolesnika sa smanjenim protokom krvi u bubrežima (bolesnici sa smanjenom funkcijom bubrega, srca ili jetre, bolesnici koji uzimaju diuretike, starije osobe), postoji povećan rizik od nuspojava na bubregu jer ibuprofen može smanjiti stvaranje prostaglandina koji pomažu održavanju prokrvljenosti bubrega.

Bolesnici s poremećenom funkcijom jetre

Ibuprofen može uzrokovati kolestatski oblik oštećenja jetre ili prolaznu hepatotoksičnost, češće u pacijenata s cirozom jetre ili prethodnim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Dišni sustav

U bolesnika s astmom postoji mogućnost da primjena Neofen sirupa inducira astmatski napad, posebno u bolesnika u kojih se nakon primjene nekog od nesteroidnih protuupalnih lijekova javio bronhospazam, angioedem, urtikarija ili rinitis (križna preosjetljivost).

Dermatološki sustav

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući eksfolijativni dermatitis, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijekove praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su 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 i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Iznimno, vodene kozice (lat. *varicella*) mogu biti uzrok ozbiljnim kožnim infektivnim komplikacijama te infektivnim komplikacijama mekih tkiva. Do danas, uloga NSAR lijekova u pogoršanju tih infekcija ne može se isključiti. Stoga se savjetuje izbjegavati primjenu ibuprofena u slučaju oboljenja od vodenih kozica (vidjeti dio 4.8.).

Sistemske eritematske lupus i miješana bolest vezivnog tkiva

Uz primjenu ibuprofena zabilježeni su slučajevi aseptičkog meningitisa. Bolesnici koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa, kao i oni s miješanom bolesti vezivnog tkiva, imaju povećani rizik od aseptičkog meningitisa te je stoga potreban oprez (vidjeti dio 4.8.).

Oštećenje plodnosti u žena

Postoje podaci koji ukazuju da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu, zbog učinka na ovulaciju, umanjiti fertilnu sposobnost žena. Ovaj učinak je reverzibilan i nestaje s prestankom primjene lijeka.

Oštećenja vida

U bolesnika koji se dugotrajno liječe ibuprofenom, mogu se pojaviti smetnje vida (smanjena oštrina vida, skotomi, smanjena sposobnost razlikovanja boja) te se preporučuje povremeno provoditi oftalmološku kontrolu.

Drugi NSAR lijekovi

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Neofen sirupa s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

NEOFEN sirup 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 varicelama. Kada se NEOFEN sirup 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.

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod.

Pedijatrijska populacija

Postoji povećan rizik od oštećenja bubrega u dehidrirane djece i adolescenata.

Ne preporučuje se primjena Neofen sirupa u djece mlađe od 3 mjeseca, odnosno djece s tjelesnom masom manjom od 5 kilograma.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

NEOFEN sirup sadrži 1,111 mmol (ili 25,55 mg) natrija u 15 ml, što odgovara 1,3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 15 mg natrijevog benzoata u 15 ml, što odgovara 1 mg/ ml.

Povišenje bilirubina u krvi nakon njegovog odvajanja od albumina, može pojačati novorođenačku žuticu koja može prijeći u kernikterus (odlaganje nekonjugiranog bilirubina u tkivu mozga).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Primjenu ibuprofena potrebno je izbjegavati u kombinaciji sa:	
<i>Acetilsalicilatnom kiselinom</i>	Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava (vidjeti dio 4.4.). Ekperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju

Primjenu ibuprofena potrebno je izbjegavati u kombinaciji sa:	
	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.).
<i>Ostali lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2</i>	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu dva ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova jer je moguće povećanje rizika od neželjenih reakcija (vidjeti dio 4.4.).

Oprez je potreban pri primjeni ibuprofena u sljedećim kombinacijama:	
<i>Kortikosteroidi</i>	Povećani rizik od ulceracija i krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4.).
<i>Antihipertenzivi (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II), beta-blokatori, diuretici</i>	NSAIL mogu umanjiti učinak ovih lijekova. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-a. Istovremena primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu u nekih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega) može uzrokovati daljnje pogoršanje funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je najčešće reverzibilno. Stoga, ove kombinacije treba koristiti oprezno, posebno u starijih bolesnika. Bolesnici moraju biti upućeni da unose dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti povremeno praćenje vrijednosti pokazatelja bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja. Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štete kalij ili ACE inhibitora može rezultirati hiperkalijemijom. Neophodno je pomno nadziranje razina kalija.
<i>Oralni antikoagulansi (varfarin)</i>	NSAIL mogu povećati rizik od krvarenja uz istodobnu primjenu s antikoagulantima, kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4.), i zbog toga ih se smije primjenjivati istodobno samo pod kontrolom liječnika.
<i>Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina</i>	Povećan je rizik od krvarenja iz probavnog sustava, ali i od intrakranijalnog krvarenja, kod istodobne primjene s NSAIL (vidjeti dio 4.4.).
<i>Srčani glikozidi</i>	NSAIL mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razinu srčanih glikozida (npr. digoksina) u plazmi. Preporučuje se praćenje serumskih razina digoksina.
<i>Litij</i>	Istodobna primjena ibuprofena i litija može dovesti do toksičnosti litija. Potrebna je provjera razina litija u serumu, prilagodba doze litija, kao i nadzor bolesnika zbog moguće pojave simptoma toksičnosti litija.

Oprez je potreban pri primjeni ibuprofena u sljedećim kombinacijama:	
<i>Metotreksat</i>	NSAIL mogu smanjiti klirens metotreksata i dovesti do toksičnosti metotreksata (leukopenija, trombocitopenija, anemija, nefrotoksičnost, ulceracije sluznice). Rizik je povećan u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Općenito, NSAIL se ne bi trebali primjenjivati unutar 10 dana od primjene visokih doza metotreksata. Također se mora uzeti u obzir mogući rizik interakcija pri primjeni niskih doza metotreksata, pogotovo u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Ukoliko je istodobna primjena neophodna, potrebno je pažljivo pratiti eventualne znakove toksičnosti.
<i>Ciklosporin, takrolimus</i>	Moguće je povećanje rizika nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuju istodobno s ovim lijekovima, osobito u dehidriranih bolesnika. Potrebno je praćenje funkcije bubrega.
<i>Mifepriston</i>	Teoretski se može dogoditi smanjenje učinkovitosti lijeka zbog antiprostaglandinskog djelovanja NSAR-a, uključujući acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni podaci pokazuju da istodobna primjena NSAR-a na dan primjene prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na širenje i otvaranje cerviksa i kontraktilnost uterusa te ne smanjuje klinički učinak na medicinski prekid trudnoće.
<i>Zidovudin</i>	Kada se zidovudin primjenjuje s NSAIL postoji rizik hematološke toksičnosti. Dokazano je da u HIV-pozitivnih bolesnika s hemoofilijom uzimanje ibuprofena sa zidovudinom dovodi do povećanog rizika nastanka hemartroza i hematoma.
<i>Kinolonski antibiotici</i>	Ispitivanja na životinjama pokazala su da NSAIL mogu povećati rizik konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik razvoja konvulzija.
<i>CYP2C9 inhibitori</i>	Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može značajno povišiti izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). Potrebno je razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno daje potentan inhibitor CYP2C9, pogotovo kada se daju visoke doze ibuprofena zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.
<i>Sulfonilureje</i>	NSAIL mogu pojačati učinak lijekova koji sadrže sulfonilureu. Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije kod bolesnika koji su liječeni sulfonilurejom i dobili ibuprofen. U slučaju istodobnog liječenja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.
<i>Kolestiramin</i>	Istodobna primjena ibuprofena i kolestiramina može smanjiti apsorpciju ibuprofena iz probavnog trakta. Klinička važnost ovoga nije poznata.
<i>Aminoglikozidi</i>	NSAIL lijekovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.
<i>Biljni pripravci</i>	<i>Ginkgo biloba</i> može povećati rizik krvarenja povezan s uporabom NSAIL.

Oprez je potreban pri primjeni ibuprofena u sljedećim kombinacijama:	
<i>Alkohol</i>	Mora se izbjegavati primjena ibuprofena u kroničnih alkoholičara (14 do 20 pića tjedno ili više) zbog povećanog rizika od značajnih nuspojava gastrointestinalnog sustava, uključujući krvarenje.
<i>Fenitoin</i>	Istodobna primjena ibuprofena može povisiti serumske koncentracije fenitoina lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili na razvoj embrija/ploda. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći.

Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan s manje od 1% na 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem terapije.

U životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanom smrtnošću zametka prije i poslije implantacije i povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, u 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. Također, postoje izvješća o konstrikciji duktusa arteriozusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Zbog toga se ibuprofen ne smije koristiti tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to neophodno. Ukoliko se ibuprofen koristi u žena koje planiraju začeće ili tijekom prvog ili drugog tromjesečja trudnoće, mora se koristiti najniža učinkovita doza kroz najkraće moguće vrijeme. Antenatalno praćenje oligohidramnija i konstrikcije duktusa arteriozusa potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja ibuprofenu tijekom nekoliko dana, počevši od 20. tjedna trudnoće nadalje. Ako se pronađe oligohidramnija ili konstrikcija duktusa arteriozusa, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

U trećem tromjesečju trudnoće, uzimanje ibuprofena je kontraindicirano jer inhibicija sinteze prostaglandina može u fetusu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje duktusa arteriozusa i plućna hipertenzija)
- oštećenja funkcije bubrega (vidjeti gore)

Isto tako, uzet pred porod, ibuprofen može uzrokovati:

- inhibiciju kontrakcija uterusa, čime može odgoditi sam porod i produljiti njegovo trajanje;
- povećanu sklonost krvarenju majke i novorođenčeta uslijed antiagregacijskog učinka, što se može pojaviti čak pri primjeni vrlo niskih doza (vidjeti dio 4.3.).

Stoga je primjena ibuprofena kontraindicirana tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće (vidi poglavlja 4.3. i 5.3.).

Dojenje

U ograničenom broju studija koje su na raspolaganju, ibuprofen se izlučuje u majčino mlijeko u vrlo niskim koncentracijama te je vjerojatnost neželjenih učinaka u dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom vrlo mala. Ipak, ne preporučuje se primjena ibuprofena kod dojilja.

Plodnost

Postoje dokazi da primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina može utjecati na plodnost u žena učinkom na ovulaciju. Ova pojava se povlači nakon prestanka

uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.4.). Primjena ibuprofena se ne preporučuje u žena koje pokušavaju začeti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ne očekuje se da uzimanje ibuprofena u propisanoj dozi i preporučenom trajanju liječenja utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Pri višim dozama ibuprofena moguć je razvoj nuspojava koje zahvaćaju središnji živčani sustav, poput umora i omaglice, što može oslabjeti sposobnost reagiranja i aktivnog sudjelovanja u vožnji ili rada sa strojevima. To u većoj mjeri vrijedi kod kombinacije s alkoholom.

4.8 Nuspojave

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 (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Manje često	Reakcije preosjetljivosti koje uključuju (navedeno pod ¹). Urtikarija i pruritus.
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem i teški šok). Pogoršanje astme i bronhospazma.
	Nepoznato	Reakcije dišnog sustava koje uključuje astmu.
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Manje često	Bol u trbuhu, mučnina, dispepsija.
	Rijetko	Proljev, nadutost, zatvor i povraćanje.
	Vrlo rijetko	Čir na želucu, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava, melena, hematemeza, ponekad fatalna, posebno kod starijih bolesnika. Ulcerozni stomatitis, gastritis. Pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.).
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Manje često	Glavobolja.
	Vrlo rijetko	Aseptički meningitis. ²
<i>Poremećaji oka</i>	Nepoznato	Smetnje vida (smanjena oštrina vida, skotomi, smanjena sposobnost razlikovanja boja).
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Akutno zatajenje bubrega, papilarna nekroza, posebno kod dugotrajne primjene povezane s povišenom razinom ureje u serumu i edemima.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Vrlo rijetko	Poremećaji funkcije jetre.
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su povišena tjelesna temperatura, grlobolja, površinski vrijedovi u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i stvaranje modrica.
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Manje često	Različiti osipi na koži.
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu).
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS); Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP); Reakcije fotosenzibilnosti
<i>Srčani poremećaji</i>	Nepoznato	Edemi i zatajenje srca; Kounisov sindrom
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Nepoznato	Hipertenzija. 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.).
<i>Pretrage</i>	Vrlo rijetko	Smanjena razina hemoglobina.

¹Nakon primjene ibuprofena zabilježene su reakcije preosjetljivosti. One mogu uključivati:

- a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksiju
- b) reakcije dišnog sustava, npr. astmu, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneju
- c) različite reakcije na koži, uključujući različite vrste osipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem te rjeđe ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem).

² Patogeni mehanizam aseptičkog meningitisa potaknutog lijekom nije potpuno razjašnjen. Međutim, dostupni podaci vezani uz aseptički meningitis povezan s primjenom lijekova iz skupine NSAR ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenske povezanosti s unosom lijeka i nestajanja simptoma nakon prekida terapije). Tijekom primjene ibuprofena u bolesnika s autoimunim bolestima (poput sistemskog eritemskog lupusa, miješane bolesti vezivnog tkiva) primijećeni su simptomi aseptičkog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu ili dezorijentaciju (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Iskustva iz kliničke primjene pokazuju da većina slučajeva predoziranja prolazi asimptomatski.

U prijavljenim slučajevima predoziranja najčešće se opisuju simptomi blage toksičnosti koji uključuju bol u abdomenu, mučninu, povraćanje, letargiju, pospanost, glavobolju, tinitus i ataksiju. Rjeđe se javljaju umjereni ili teži simptomi kao što su apneja (posebno u male djece), koma, konvulzije, akutno zatajivanje bubrega, hipotenzija i hipotermija.

Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

Dugotrajna primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje mogu uzrokovati renalnu tubularnu acidozu i hipokalijemiju.

Liječenje predoziranja

Nema specifičnog antidota pa je indicirana suportivna terapija koja kod akutnog predoziranja podrazumijeva: pražnjenje želuca izazivanjem povraćanja ili ispiranjem (iako se 1 sat nakon ingestije može naći vrlo malo ibuprofena u želucu), korekciju serumskih elektrolita te uobičajene mjere za održavanje normalnih funkcija organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nesteroidni protuupalni i antireumatski lijekovi; derivati propionske kiseline.

ATK šifra: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim i antipiretskim učinkom. Način djelovanja vjerojatno je posredovan inhibicijom aktivnosti enzima ciklooksigenaze, s posljedičnim smanjenjem sinteze prekursora prostaglandina i tromboksana iz arahidonske kiseline.

Pretpostavlja se da su u aktivnost ovih lijekova uključeni i drugi mehanizmi, kao što je inhibicija lipooksigenaze, oslobađanje lizosomskih enzima i agregacija neutrofila.

Antipiretičko djelovanje ibuprofena

Vjerojatno djeluje na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu, u kojem smanjuje aktivnost prostaglandina. Dolazi do periferne vazodilatacije, povećava se protok krvi kroz kožu te znojenje, što sve dovodi do snižavanja temperature.

Analgetičko djelovanje ibuprofena

Ibuprofen blokira stvaranje bolnih impulsa perifernim djelovanjem koji uključuje smanjenje aktivnosti prostaglandina i vjerojatno, inhibiciju sinteze i/ili djelovanja drugih tvari koje podražuju receptore za bol mehaničkom ili kemijskom stimulacijom.

Mehanizam djelovanja ibuprofena kod dismenoreje

Inhibira sintezu i aktivnost intrauterinih prostaglandina (za koje se pretpostavlja da su odgovorni za bol i druge tegobe kod primarne dismenoreje), što ima za posljedicu smanjenje kontraktilnosti uterusa i uterinog tlaka, povećanje uterine perfuzije, čime se uklanja bol zbog spazma i ishemije. Također, ibuprofen može olakšati neke ekstrauterine simptome kod dismenoreje, kao što su: glavobolja, mučnina i povraćanje, a mogu biti povezani s povećanom sintezom prostaglandina.

Protuupalno djelovanje ibuprofena

Pretpostavlja se da djeluje na upalom zahvaćeno tkivo gdje smanjuje aktivnost prostaglandina te inhibira sintezu i /ili djelovanje drugih lokalnih medijatora upalnog odgovora. Osim toga, vjerojatno

inhibira migraciju leukocita, otpuštanje i/ili djelovanje lizosomskih enzima te djeluje na druge stanične i imunološke procese u mezenhimu i vezivnom tkivu.

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 zamijećen 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 acetilsalicilatne kiseline, ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5.).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibuprofen se nakon peroralne primjene brzo apsorbira i to više od 80% primijenjene doze. Najveću plazmatsku koncentraciju postiže nakon jednog sata. Ukoliko se uzima s hranom, vršne koncentracije u plazmi su nešto manje (do 30%), dok je ukupna apsorpcija ibuprofena nepromijenjena. Studije bioraspoloživosti su također pokazale da apsorpcija ibuprofena nije promijenjena ukoliko se lijek primijeni zajedno s antacidima koji sadrže aluminij-hidroksid i magnezij-hidroksid.

Pri primjeni doze do 10 mg/kg postoji ovisnost količine primijenjenog lijeka i stupnja smanjenja vrućice, koji je najveći 2-4 sata nakon primjene.

Distribucija

Više od 99% ibuprofena u cirkulaciji vezano je uz bjelančevine plazme. Prividni volumen raspodjele iznosi 0,15 +/- 0,02 l/kg.

Biotransformacija

Ibuprofen se brzo razgrađuje u jetri putem citokroma P 450, pretežno CYP2C9, u dva primarna inaktivna metabolita, 2-hidroksiibuprofen i 3-karboksiibuprofen. Izlučuje se putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije iznosi 1,8-2 sata.

Eliminacija

Ispitivanjima se dokazalo da se tijekom 24 sata izluči u urinu oko 45-79% peroralne doze lijeka i to uglavnom u obliku metabolita. Udio slobodnog i konjugiranog ibuprofena bio je između 1 i 14%.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sistemska izloženost ibuprofenu nakon terapijskog doziranja prilagođenog tjelesnoj težini (5 mg/kg do 10 mg/kg tjelesne težine) u djece stare 1 godinu i starije čini se slična onoj u odraslih. Djeca od 3 mjeseca do 2,5 godine imaju viši volumen distribucije (l/kg) i klirens (l/kg/h) ibuprofena nego djeca starija od 2,5 do 12 godina.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega u plazmi je zabilježeno povećanje (S)-ibuprofena, više AUC vrijednosti (S)-ibuprofena te povećani omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) u usporedbi sa zdravom kontrolom.

U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi, srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3% u usporedbi s 1% u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje funkcije bubrega može rezultirati akumulacijom metabolita ibuprofena. Značaj ovog učinka je nepoznat. Metaboliti se mogu ukloniti hemodijalizom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Alkoholna bolest jetre s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije rezultirala značajno

promijenjenim farmakokinetičkim parametrima.

U bolesnika s cirozom s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh indeks 6-10) koji su liječeni racemičnim ibuprofenom u prosjeku je opaženo produljenje poluvijeka za 2 puta te je omjer enantiomerskog AUC-a (S/R) bio znatno niži u usporedbi sa zdravom kontrolom što upućuje na smanjenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama očitovala su se pretežno u obliku lezija i ulkusa u probavnom sustavu. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu nađeni dokazi o kancerogenom djelovanju ibuprofena.

Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u kunića i oslabio implantaciju u raznih životinjskih vrsta (kunić, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja pokazala su da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Nakon primjene doza koje uzrokuju toksičnost u majke, povećala se incidencija malformacija (ventrikularni septalni defekti) u mladunčadi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Karmelozanatrij
Celuloza, mikrokristalična i karboksimetilcelulozanatrij
Simetikon emulzija (30 postotna)
Saharinnatrij
Natrijev ciklamat
Dinatrijev edetat
Natrijev benzoat
Polisorbat 60
Glicerol
Aroma naranče
Aroma passion fruit
Citratna kiselina hidrat
Voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja je 6 mjeseci, ako se proizvod čuva na temperaturi ispod 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

100 ml sirupa u smeđoj staklenoj bočici s polietilenskim (HDPE) sigurnosnim zatvaračem.

Sirup se dozira pomoću priložene štrcaljke za usta (štrcaljka za usta graduirana je na 1 ml, 1.25 ml, 2 ml, 2.5 ml, 3 ml, 3.75 ml, 4 ml te 5 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez recepta.

7. PROIZVOĐAČ

Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Belupo, lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Neofen 100 ml (100 mg/5 ml) sirup: 04-07.3-2-10341/24 od 07.04.2025. godine

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11.08.2025. godine