

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEOFEN

125 mg, čepići

Ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan čepić sadrži 125 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Čepić.

NEOFEN 125 mg čepić je bijele ili gotovo bijele boje.

Čepić je duljine 23 mm $\pm$ 1 mm te širine 9 mm $\pm$ 1 mm na najširoj točki.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NEOFEN 125 mg čepići namijenjeni su za:

- **snižavanje povišene tjelesne temperature**
- **ublažavanje blagih do umjerenih bolova** poput boli pri nicanju zubi, zubobolje, glavobolje, uganuća, istegnuća, te za ublažavanje grlobolje i uhobolje.
- ublažavanje bolova i povišene tjelesne temperature kod gripe i prehlade.

Lijek je indiciran u liječenju djece tjelesne mase između 12,5 kg i 20,5 kg (približne dobi od 2 do 6 godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

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

Doziranje se treba temeljiti na tjelesnoj masi djeteta. Najveća dnevna doza NEOFEN 125 mg čepića iznosi od 20-30 mg/kg tjelesne mase, podijeljeno u tri do četiri pojedinačne doze.

Ne smije se koristiti u djece mlađe od 2 godine bez savjeta liječnika.

Lijek se ne smije primjenjivati u djece tjelesne mase manje od 12,5 kg, u toj populaciji prikladna je primjena Neofen 60 mg čepića zbog nižeg sadržaja djelatne tvari u 1 čepiću.

Tablica doziranja:

Tjelesna masa(približna dob)	Pojedinačna doza	Dnevna doza
12,5-17 kg (približne dobi od 2 do 4 godine)	1 čepić	3 puta na dan u razmaku od 6-8 sati
17-20,5 kg (približne dobi od 4 do 6 godina)	1 čepić	4 puta na dan u razmaku od 6 sati

Trajanje primjene

NEOFEN čepići namijenjeni su za kratkotrajnu primjenu.

Ako je u djece u dobi od 2 godine i starije lijek potrebno uzimati 3 dana, odnosno ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet liječnika.

Način primjene

Ovaj je lijek namijenjen za rektalnu primjenu. Primjenjivati se smiju isključivo cijeli čepići. Čepići se ne smiju lomiti.

4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji su nakon primjene acetilsalicilatne 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 vezanoj 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.)
- djeca tjelesne mase manje od 12,5 kg (mlađi od 2 godine).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Treba izbjegavati istovremenu primjenu NEOFEN 125 mg čepića i drugih nesteroidnih protuupalnih antireumatika, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Neželjeni učinci mogu se ublažiti primjenom najmanjih učinkovitih doza tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2, te kardiovaskularne i GI rizike u nastavku ovog dijela).

Starija populacija

Kod starije populacije povećana je učestalost neželjenih reakcija kod primjene nesteroidnih protuupalnih antireumatika, posebno treba naglasiti krvarenje u probavnom sustavu i perforacije koje mogu biti smrtonosne.

Produžena primjena nesteroidnih protuupalnih antireumatika u takvih bolesnika stoga nije preporučena. Ako postoji potreba za produženom primjenom lijeka, preporučuje se da je bolesnik pod redovitim nadzorom.

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu

Zabilježena su krvarenja, ulceracije i perforacije unutar probavnog sustava prilikom primjene svih nesteroidnih protuupalnih antireumatika u bilo kojem vremenu tijekom terapije sa ili bez upozoravajućih simptoma bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke.

Rizik od krvarenja, ulceracija i perforacija unutar probavnog sustava povećava se s povećanjem doze nesteroidnih protuupalnih antireumatika u bolesnika koji u anamnezi imaju vried, pogotovo ako je bio kompliciran s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3) te kod starije populacije. U ovih bolesnika liječenje treba započeti najmanjom mogućom dozom.

U ovih bolesnika te u bolesnika koji zahtijevaju istovremenu primjenu acetilsalicilatne kiseline ili nekih drugih lijekova koji povećavaju rizik od nastanka gastrointestinalnog krvarenja treba razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (inhibitori protonske pumpe) (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike u 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 od 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).

Ukoliko tijekom primjene NEOFEN 125 mg čepića dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

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

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je oprez u bolesnika s pozitivnim anamnestičkim podatkom o postojanju hipertenzije i/ili zatajivanju srca, budući da je kod primjene nesteroidnih protuupalnih antireumatika 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).

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 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.

Potreban je oprez kod primjene lijeka u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3) jer funkcija bubrega može biti dodatno narušena. U takvih bolesnika treba pratiti funkciju bubrega tijekom primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova.

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

Potreban je oprez u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.).

Starija populacija je naročito podložna neželjenim učincima nesteroidnih protuupalnih antireumatika. Produljena primjena nesteroidnih protuupalnih antireumatika u takvih bolesnika stoga nije preporučena. Ako postoji potreba za produljenom primjenom lijeka, preporučuje se da je bolesnik pod redovitim nadzorom.

Nesteroidni protuupalni antireumatici mogu utjecati na funkciju trombocita. Stoga je potreban oprez kod primjene ovih lijekova u bolesnika s idiopatskom trombocitopeničnom purpurom (ITP), intrakranijalnim krvarenjem i nasljednom sklonošću prema krvarenju.

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).

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu utjecati na smanjenje plodnosti u žena, svojim učinkom na ovulaciju. Ovo stanje je reverzibilno po prekidu terapije.

U bolesnika koji boluju od bronhijalne astme ili alergijskih bolesti, primjena lijeka može izazvati bronhospazam.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

NEOFEN 125 mg čepići mogu 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 125 mg čepići primjenjuju 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.

Preporučuje se oprez u bolesnika s eritemskim sistemskim lupusom kao i kod onih koji boluju od bolesti vezivnog tkiva (vidjeti dio 4.8).

Oprez je potreban u bolesnika s poremećajima u području anusa ili rektuma.

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.). 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.).
<i>Ostalim lijekovima 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 štede 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 antikoagulansima, 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.
<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 uterusu 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 hemofilijom 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.
<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 povišiti serumske koncentracije fenitoina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio-fetalni razvoj. 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 potrebno. Ukoliko se ibuprofen koristi u žena koje planiraju začeti 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

pronade oligohidramniju ili konstrikcija duktusa arteriozusa, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, uzimanje ibuprofena je kontraindicirano jer svi inhibitori sinteze prostaglandina u fetusu mogu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksikosti (s preranom konstrikcijom/zatvaranjem duktus arteriozusa i moguće posljedične trajne plućne hipertenzije novorođenčeta)
- disfunkcije bubrega koja može progredirati do zatajenja bubrega s oligohidramnijom (vidi gore).

Isto tako, uzet pred porod, ibuprofen može uzrokovati:

- povećanu sklonost krvarenju majke i novorođenčeta uslijed antiagregacijskog učinka, što se može pojaviti čak pri primjeni vrlo niskih doza (vidjeti dio 4.3.)
- inhibiciju kontrakcija uterusa koja može odgoditi početak i produljiti vrijeme trajanja poroda.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg 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 sa strojevima

Nije primjenjivo.

4.8 Nuspojave

Popis nuspojava se odnosi na one koje su zabilježene kod primjene ibuprofena u preporučenim bezreceptnim dozama pri kratkotrajnoj uporabi. U liječenju hroničnih stanja, tijekom dugotrajne terapije mogu se uočiti i druge neželjene reakcije.

Nuspojave su navedene po 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 ($\geq 1/10000$ i, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	bol u trbuhu, dispepsija, mučnina ⁵
Rijetko	proljev, flatulencija, konstipacija, povraćanje
Vrlo rijetko	melena, hematemeza ⁶ , ulcerozni stomatitis, egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4), ulcerozni stomatitis i gastritis, peptički vried, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito u starijih osoba
Poremećaji nervnog sustava	
Manje često	glavobolja
Vrlo rijetko	aseptički meningitis ³
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	

Vrlo rijetko	akutno zatajenje bubrega ⁸
Poremećaji jetre i žuči	
Vrlo rijetko	poremećaji jetre ⁷ , holestatska žutica, hepatitis, povišene serumske vrijednosti enzima
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo rijetko	poremećaji hematopoeze ¹ Prvi znakovi poremećaja hematopoeze su sljedeći: vrućica, grlobolja, površinske ulceracije u ustima, simptomi nalik gripi, jak umor, krvarenje iz nosa i usta.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	kožni osip ²
Vrlo rijetko	teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom ² i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Reakcije fotosenzibilnosti
Poremećaji imunološkog sustava	
Manje često	reakcije preosjetljivosti s urtikarijom i pruritusom ²
Vrlo rijetko	teške reakcije preosjetljivosti manifestirane kao oticanje lica, jezika i larinksa, dispneje, tahikardije i hipotenzije (anafilaksija, angioedem ili teški šok) ²
Srčani poremećaji	
Vrlo rijetko	zatajenje srca i edemi
Nepoznato	Kounisov sindrom
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko	hiperreaktivnost respiratornog sustava s pojavom astme, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja ³
Krvožilni poremećaji	
Vrlo rijetko	hipertenzija ⁴
Pretrage	
Vrlo rijetko	povišene serumske vrijednosti ureje

Opis odabranih nuspojava

¹Primjeri poremećaja su: anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija i granulocitoza. Prvi znakovi poremećaja hematopoeze mogu biti vrućica, grlobolja, površinske ulceracije u ustima, simptomi nalik gripi, jaki umor, krvarenje iz nosa i usta.

²Reakcije preosjetljivosti mogu se očitovati kao: a) nespecifične reakcije preosjetljivosti i anafilaksija, b) hiperreaktivnost dišnih puteva uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i dispneja ili c) razne kožne reakcije uključujući svrbež, urtikariju, purpuru, angioedem i vrlo rijetko ekfolijativne i bulozne dermatoze poput toksične epidermalne nekrolize, Stevens-Johnsonovog sindroma i *erythema multiforme*.

³Patogeni mehanizam aseptičkog meningitisa izazvanog lijekovima nije potpuno jasan. Međutim, dostupni podaci o NSAR lijekova povezanih s pojavom aseptičkog meningitisa ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenskog odnosa s primjenom lijeka, i nestanka simptoma nakon prekida uzimanja lijeka). U bolesnika s postojećim autoimunim bolestima (poput sistemskog eritemskog lupusa (SLE), miješane bolesti vezivnog tkiva) tijekom liječenja ibuprofenom uočeni su neki slučajevi sa simptomima aseptičnog meningitisa, kao što je ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentacija.

⁴Klinička 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.).

⁵Najčešće zabilježene nuspojave su gastrointestinalne prirode.

⁶Ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba.

⁷Pogotovo pri dugotrajnoj primjeni.

⁸Može se pojaviti smanjeno izlučivanje uree s mogućnošću pojave edema. Zabilježena je papilarna nekroza, pogotovo pri dugotrajnoj primjeni te povišene serumske vrijednosti uree.

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

Simptomi

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. Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza. Rjeđe se javljaju umjereni ili teži simptomi kao što su apneja (posebno u male djece), koma, konvulzije, akutno zatajivanje bubrega, hipotenzija i hipotermija.

Doze koje su veće od 200 mg/kg mogu imati toksične učinke.

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

Liječenje

Ne postoji specifična terapija kod predoziranja.

Bolesnike treba liječiti simptomatski te primjenjivati suportivnu terapiju po potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska grupa: nesteroidni protuupalni i antireumatski lijekovi - derivati propionske kiseline.

ATC kod: M01AE01

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek koji ima dokazan protuupalni učinak na životinjskim modelima upalnog stanja, koji se ostvaruje inhibicijom sinteze prostaglandina.

U ljudi ibuprofen smanjuje upalnu bol, oteklinu i povišenu tjelesnu temperaturu. Lijek također reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Klinička djelotvornost dokazana je u snižavanju povišene tjelesne temperature i ublažavanju bolova - glavobolje, zubobolje i dismenoreje. Nadalje, djelotvornost je dokazana u bolesnika s bolovima i povišenom tjelesnom temperaturom povezanih s prehladom i gripom, te kod grlobolje, bolova u mišićima, ozljedama mekih tkiva i bolovima u leđima.

Rezultati ispitivanja upućuju da ibuprofen može inhibirati učinak malih doza acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kada se ovi lijekovi istovremeno uzimaju. U jednoj je studiji uz primjenu jednokratne doze ibuprofena od 400 mg unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon primjene acetilsalicilatne kiseline u dozi 81 mg (u farmaceutskom obliku s neposrednim oslobađanjem), uočen smanjeni učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili na agregaciju trombocita.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak malih doza 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 primjene acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem u dozi 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

Nakon rektalne primjene, ibuprofen se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira, a najveće koncentracije u plazmi dostižu se u prosjeku za 0,75 sati nakon primjene čepića od 125 mg.

Distribucija

Ibuprofen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri pri čemu nastaju dva glavna neaktivna metabolita.

Eliminacija

Ibuprofen se eliminira izlučivanjem nepromijenjene molekule bubregom i metabolizmom, a metaboliti se također izlučuju bubregom. Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije ibuprofena iznosi oko 2 sata.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja u djece. Međutim, farmakokinetički parametri u djece su usporedivi s onima u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ibuprofena je u ispitivanjima na životinjama zapažena u obliku lezija i ulceracija u probavnom sustavu.

Ibuprofen nije *in vitro* pokazao mutageni potencijal, te nije pokazao karcinogeno djelovanje u štakora i miševa.

Eksperimentalne studije su pokazale da ibuprofen prolazi placentarnu barijeru, ali teratogeni učinak nije dokazan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Tvrda mast

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca.

- 6.4 Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka**
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**
10 (2x5) čepića u strip (PVC/PE) pakiranju, u kutiji.
- 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**
Nema posebnih zahtjeva.
- 6.7. Režim izdavanja lijeka**
Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.
- 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA**
Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska
- PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**
Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica, Hrvatska
- NOSILAC 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 125 mg, čepići 04-07.3-2-1425/23 od 05.03.2024.
- 9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**
11.08.2025. godine