

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEOFEN RAPID

684 mg

filmom obložena tableta

ibuprofen lizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 684 mg ibuprofen lizina, što odgovara 400 mg ibuprofena.

Jedna tableta sadrži otprilike 0.80 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

NEOFEN RAPID 684 mg su bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Simptomatsko liječenje blage do umjerene akutne boli različitog porijekla poput glavobolje, zubobolje, boli nakon vađenja zuba, bolova u mišićima i dismenoreje;
- Stanja povišene tjelesne temperature;

Dužina trajanja terapije je do 3 dana.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Početna doza: 1 filmom obložena tableta.

Nakon toga po potrebi svaka 4 sata još 1 filmom obložena tableta. Maksimalna dnevna doza iznosi 3 filmom obložene tablete (1200 mg).

U starijih bolesnika nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija (djeca mlađa od 12 godina)

NEOFEN RAPID 684 mg filmom obložene tablete nisu namijenjene za primjenu u djece mlađe od 12 godina (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta i samo tokom kraćeg razdoblja.

Filmom obložene tablete uzimaju se bez žvakanja, s dovoljno tekućine.

Ukoliko se ovaj lijek mora primjenjivati kod adolescenata dulje od 3 dana ili ako se simptomi pogoršaju, potrebno je zatražiti savjet ljekara.

Ukoliko se kod odraslih simptomi pogoršaju ili nakon 3 dana (u slučaju vrućice) odnosno nakon 4 dana (u slučaju bolova) ne poboljšaju, bolesnik se treba obratiti ljekaru.

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

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- bolesnici koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, astmu, rinitis, angioedem ili urtikariju) povezane s primjenom acetilsalicilatne kiseline, ibuprofena ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova
- bolesnici s teškom insuficijencijom jetre, teškom insuficijencijom bubrega ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA stupanj IV)
- krvarenje iz gastrointestinalnog sistema ili perforacija u anamnezi, koji su povezani s prethodnom terapijom NSAR lijekovima; aktivni peptički vrijed ili krvarenje iz gastrointestinalnog sistema, odnosno recidivirajući peptički vrijed ili krvarenje iz gastrointestinalnog sistema u anamnezi (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- cerebrovaskularna ili druga aktivna krvarenja
- nerazjašnjeni poremećaji hematopoeze
- teška dehidracija, uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine
- u zadnjem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- djeca mlađa od 12 godina i ispod 40 kg tjelesne težine.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Nuspojave se mogu umanjiti korištenjem najniže učinkovite doze kroz najkraće moguće vrijeme potrebno za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

Stariji bolesnici imaju povećanu učestalost nuspojava tokom primjene lijekova iz skupine NSAR, posebno krvarenja i perforacija iz probavnog sistema koji mogu imati i smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.). Stariji bolesnici su izloženi i povećanom riziku od posljedica nuspojava.

Oprez je potreban u bolesnika koji imaju:

- sistemski eritemski lupus ili miješanu bolest vezivnog tkiva, zbog povećanog rizika od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8.)
- kongenitalni poremećaj metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfiriya)
- poremećaje probavnog sistema i hroničnu upalnu bolest crijeva (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) (vidjeti dio 4.8.)
- hipertenziju i/ili srčanu insuficijenciju u anamnezi, budući da je u vezi s liječenjem NSAR lijekovima zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.
- poremećaje funkcije bubrega jer se funkcija bubrega može oslabiti (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.)
- poremećaj funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.8.)
- neposredno nakon većih hirurških zahvata
- u bolesnika koji pate od peludne groznice, nosnih polipa ili hronične opstruktivne respiratorne bolesti jer kod tih stanja postoji povećan rizik od razvoja alergijskih reakcija, koje se mogu očitovati kao napadaji astme (takozvana analgetska astma), Quinckeov edem ili urtikarija.
- u bolesnika koji u anamnezi imaju alergijske reakcije na druge supstance jer kod njih postoji povećan rizik od reakcija preosjetljivosti i nakon primjene ibuprofena.

Drugi NSAR lijekovi: Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibuprofena s drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

U bolesnika s hipertenzijom i/ili srčanim zatajivanjem u anamnezi, prije početka liječenja potreban je oprez, 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, osobito u visokim dozama (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, zatajivanjem 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 bolešću, 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.

Gastrointestinalni učinci

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su pri uzimanju svih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) i to bilo kada tokom liječenja, sa simptomima upozorenja ili bez njih te bez obzira na prethodnu anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je s povećanjem doze nesteroidnih protuupalnih lijekova, u bolesnika sa želučanim ulkusom u povijesti bolesti, osobito ako je povezan s krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3.) te u starijih osoba. Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom raspoloživom dozom.

Za te bolesnike potrebno je razmotriti kombinirano liječenje protektivnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe). To vrijedi i za bolesnike koji istodobno moraju uzimati niske doze acetilsalicilatne kiseline ili drugih lijekova koji mogu povećati gastrointestinalne rizike (vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom težih gastrointestinalnih nuspojava, posebno stariji, moraju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (posebno gastrointestinalno krvarenje), poglavito u početku liječenja.

Oprez se savjetuje bolesnicima koji istodobno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili inhibitori agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5.).

Ako u bolesnika koji uzimaju ibuprofen dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, uzimanje lijeka treba prekinuti.

Nesteroidne protuupalne lijekove (NSAR) treba davati s oprezom bolesnicima s anamnezom bolesti probavnog sistema (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do pogoršanja (vidjeti dio 4.8.).

Dermatološki učinci

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (eng. *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).

Liječenje ibuprofenom potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

U iznimnim slučajevima, vodene kozice (varicela) mogu biti u podlozi ozbiljnih komplikacija infekcija kože i mekih tkiva. Do sada, nije moguće isključiti ulogu nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAR) u pogoršanju tih infekcija. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ibuprofena tokom infekcije virusom varicela (vodene kozice).

Dišni putovi

U bolesnika koji pate ili su patili od bronhijalne astme ili alergije, može se pojaviti bronhospazam.

Dodatne informacije

Vrlo su rijetko zabilježene teške reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok). Čim se primijete prvi znakovi reakcije preosjetljivosti nakon primjene ibuprofena, liječenje ibuprofenom treba prekinuti, a stručno osoblje treba poduzeti potrebne medicinske mjere ovisno o simptomima.

Ibuprofen, aktivna supstanca lijeka NEOFEN RAPID, može privremeno inhibirati funkciju trombocita (agregaciju trombocita). Stoga se preporučuje pažljivo motriti bolesnike s poremećajem koagulacije.

Kod dugotrajne primjene ibuprofena potrebna je redovita kontrola jetrenih vrijednosti, funkcije bubrega i krvne slike.

Kod duže primjene bilo kojeg analgetika u liječenju glavobolje, ona se može pogoršati. Ako je do toga došlo ili se sumnja na takvu situaciju, potrebno je zatražiti savjet ljekara i prekinuti liječenje. U bolesnika koji imaju učestale ili svakodnevne glavobolje unatoč (ili zbog) redovne upotrebe lijekova protiv glavobolje treba posumnjati na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernom primjenom analgetika.

Prilikom istodobnog konzumiranja alkohola s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR) može doći do povećanja nuspojava povezanih s aktivnom supstancom, osobito onih koje se odnose na gastrointestinalni sistem ili centralni nervni sistem.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija: NEOFEN RAPID 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 RAPID primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Bubrezi

Općenito, učestala i dugotrajna primjena analgetika, osobito kombinacije nekoliko djelatnih tvari koje ublažavaju bol, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega s rizikom od zatajenja bubrega (analgetska nefropatija).

Djeca i adolescenti

Postoji rizik poremećaja bubrežne funkcije u dehidrirane djece i adolescenata.

Smanjena ženska plodnost

Vidjeti dio 4.6.

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobnu primjenu ibuprofena treba izbjegavati u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

- Acetilsalicilatnom kiselinom, osim ako je primjenu acetilsalicilatne kiseline u niskim dozama preporučio ljekar u skladu s kliničkim standardima. 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.).
- ostalim NSAR lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2. Istodobnu primjenu dvaju ili više lijekova iz skupine NSAR treba izbjegavati jer se može povećati rizik od razvoja nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez kod istodobne primjene ibuprofena (kao i drugih lijekova iz skupine NSAR) u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

Kortikosteroidima: povećani rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Antikoagulansima: Nesteroidni antireumatici mogu pojačati učinak antikoagulansa poput varfarina (vidjeti dio 4.4.). U pojedinačnim su slučajevima zabilježene interakcije između ibuprofena i antikoagulansa. Stoga se kod istodobnog liječenja preporučuje kontrola statusa zgrušavanja krvi.

Mifepristonom: lijekovi iz skupine NSAR se ne smiju primjenjivati 8 - 12 dana nakon primjene mifepristona, s obzirom na to da lijekovi iz skupine NSAR mogu smanjiti učinak mifepristona.

Fenitoinom: moguće je povećanje razine fenitoina u serumu. Provjera razine fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna ako se lijek ispravno primjenjuje (najduže tokom 4 dana).

Antikoagulansima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od krvarenja iz probavnog sistema (vidjeti dio 4.4.).

Antihipertenzivima (ACE inhibitorima, blokatorima beta receptora i antagonistima angiotenzina-II) i diureticima, budući da lijekovi iz skupine NSAR mogu oslabiti učinak ovih lijekova. U nekim slučajevima u bolesnika s narušenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s narušenom funkcijom bubrega) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta receptora ili antagonista angiotenzina-II s aktivnim supstancama koje inhibiraju ciklooksigenazu može rezultirati daljnjim pogoršanjem funkcije bubrega i razvojem akutnog zatajenja bubrega, koje je obično reverzibilno. Stoga ovu kombinaciju treba primjenjivati s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati i treba razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka uzimanja kombinirane terapije te periodički tokom liječenja. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti koju izazivaju lijekovi iz skupine NSAR.

Srčanim glikozidima kao što je npr. digoksin: NSAR mogu pogoršati srčano zatajenje, smanjiti brzinu glomerularne filtracije (GFR) i povećati razinu glikozida u plazmi. Istodobna primjena ibuprofena s pripravcima digoksina može povećati njihovu razinu u plazmi. Provjera razine

digoksina u serumu u pravilu nije potrebna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najviše 4 dana).

Ciklosporinom: povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Litijem: istodobna primjena različitih nesteroidnih antireumatika (NSAR) s pripravcima litija može dovesti do povećanja razine litija u plazmi. Provjera razine litija u serumu u pravilu nije potrebna ukoliko se lijek ispravno primjenjuje (najviše 4 dana).

Probenecid i sulfinpirazon: mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Diureticima koji štede kalij: istodobna primjene može dovesti do hiperkalijemije. Preporučuje se provjere kalija u serumu.

Metotreksatom: primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišenih koncentracija metotreksata u plazmi te do pojačanja njegovih toksičnih učinaka.

Zidovudinom: postoje dokazi o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV pozitivnih (+) hemofilicara koji istodobno primaju zidovudin i ibuprofen.

Sulfonilurejama: klinička ispitivanja su pokazala interakcije između nesteroidnih antireumatika i antidijabetika (sulfonilureja). Iako do sada nisu opisane interakcije između ibuprofena i sulfonilureja, preporučuje se kontrola razine glukoze u krvi kao mjera opreza pri istodobnoj primjeni ova dva lijeka.

Takrolimusom: rizik od nefrotoksičnosti je povećan ako se ova dva lijeka primjenjuju istodobno.

Hinolonskim antibioticima: ispitivanja na životinjama pokazuju da lijekovi iz skupine NSAR mogu povećati rizik od konvulzija povezan s hinolonskim antibioticima. Bolesnici koji istodobno uzimaju lijekove iz skupine NSAR i hinolone imaju povećan rizik za razvoj konvulzija.

CYP2C9 inhibitorima: istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povisiti izloženost ibuprofenu (CYP2C9 supstrat). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (CYP2C9 inhibitori) pokazalo se da je izloženost S(+)- ibuprofenu bila povišena 80 - 100%. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno daje potentni inhibitor CYP2C9, pogotovo kada se daju visoke doze ibuprofena zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrionalni/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja, malformacija srca i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je s manje od 1% povećan na otprilike 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja.

Kod životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina su veći gubitak ploda i prije i nakon njegove implantacije u stijenku maternice te povećanje embriofetalne smrtnosti. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tokom organogenetičkog razdoblja. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Od 20. sedmice 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 tokom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen smije davati samo ako je to neophodno. Ako ibuprofen uzima žena koja

pokušava zatrudnjeti ili žena u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, doza mora biti najmanja moguća, a vrijeme uzimanja što je moguće kraće.

Antenatalno praćenje oligohidramnija i konstrikcije duktusa arteriozusa potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja ibuprofenu tokom nekoliko dana, počevši od 20. sedmice trudnoće nadalje. Ako se pronađe oligohidramnija ili konstrikcija duktusa arteriozusa, potrebno je prekinuti liječenje ibuprofenom. Tokom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu:

- izložiti fetus sljedećim rizicima:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preranom konstrikcijom/zatvaranjem ductus arteriosus i plućnom hipertenzijom)
 - bubrežnoj disfunkciji, koja može napredovati do zatajivanja bubrega s oligohidramnijom (vidi gore);
- na kraju trudnoće, izložiti majku i novorođenče sljedećim rizicima:
 - mogućem produljenom vremenu krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može javiti čak i pri vrlo niskim dozama
 - inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produljenim porođajem.

Zbog toga je ibuprofen kontraindiciran tokom trećeg tromjesečja trudnoće (vidi poglavlja 4.3. i 5.3.).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu prelaziti u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Budući da do sada nisu poznati štetni učinci za dojenče, tokom kratkotrajnog liječenja preporučenim dozama, dojenje najčešće nije potrebno prekinuti. Ako je indicirana dulja primjena odnosno uzimanje većih doza, potrebno je razmotriti prijevremeni prestanak dojenja.

Plodnost

Postoje određeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu izazvati smanjenu plodnost u žena djelovanjem na ovulaciju. Ova pojava je reverzibilna nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.4.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Kod kratkotrajne primjene ibuprofen ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

4.8. Nuspojave

Popis sljedećih nuspojava obuhvaća sve nuspojave zabilježene tokom 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.

Nuspojave povezane s primjenom ibuprofena dane su u tablici, klasificirane prema organskim sistemima i učestalosti. Koriste se sljedeće kategorije učestalosti: često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$), manje često ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$), vrlo rijetko ($\leq 1/10.000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene od više ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Najčešće opažene nuspojave odnose se na probavni sistem. Nuspojave su najčešće ovisne o dozi.

Rizik od krvarenja u probavnom sistemu posebno ovisi o dozi i vremenu trajanja terapije. Mogu se pojaviti: peptički ulkus, perforacije ili krvarenje iz probavnog sistema, ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u 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.

Tokom terapije lijekovima iz skupine NSAR 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.).

Opisana je egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa), koja je koincidirala sa sistemskom primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova. To je možda povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Ako se tokom uzimanja ibuprofena pojave ili se pogoršaju znaci infekcije, bolesniku se preporučuje da bez odlaganja posjeti ljekara. Treba provjeriti postoji li indikacija za antiinfektivnu/antibiotsku terapiju.

Pri dugotrajnoj terapiji treba redovito kontrolirati krvnu sliku.

Bolesnika treba uputiti da u slučaju pojave simptoma reakcije preosjetljivosti odmah obavijesti ljekara i da više ne uzima ibuprofen. Pojavi li se neki od tih simptoma, što je moguće i pri prvom uzimanju lijeka, nužna je hitna liječnička pomoć.

Bolesnika treba uputiti da odmah prekine primjenu lijeka i da se javi ljekaru ako osjeti jaku bol u gornjem dijelu trbuha ili se pojavi melena ili hematemeza.

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	vrlo rijetko	Egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa). U iznimnim slučajevima može doći do pojave ozbiljnih infekcija kože i komplikacija mekog tkiva tokom infekcije varicela virusom.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinske rane u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, krvarenje iz nosa, kožno krvarenje i modrice. U takvim slučajevima bolesniku treba savjetovati da odmah prestane uzimati lijek, da ne uzima na svoju ruku analgetike ili antipiretike, te da se javi ljekaru.
Poremećaji imunološkog sistema		Reakcije preosjetljivosti koje se sastoje od:
	manje često	1 Urtikarija i pruritus

	vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. One se mogu očitovati oticanjem lica, jezika i grkljana, nedostatkom zraka, ubrzanim otkucajima srca te sniženjem tlaka (anafilaksija, angioedem ili teški šok).
	nepoznato	Reakcije dišnih putova (astma, bronhospazam ili dispneja)
Psihijatrijski poremećaji	vrlo rijetko	Psihotične reakcije, depresije
Poremećaji živčanog sistema	manje često	Poremećaji središnjega živčanog sistema, poput glavobolje, omaglice, nesаницe, agitacije, razdražljivosti i umora
	vrlo rijetko	Aseptički meningitis ²
Poremećaji oka	manje često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	rijetko	Tinitus
Srčani poremećaji	vrlo rijetko	Srčana insuficijencija, palpitacije, edemi, srčani infarkt
	nepoznato	Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji probavnog sistema	često	Gastrointestinalne tegobe poput abdominalne boli, mučnine, dispepsije, proljeva, flatulencije, konstipacije, žgaravice, povraćanja i blagih gastrointestinalnih krvarenja, koja u iznimnim slučajevima mogu prouzročiti
	manje često	Gastrointestinalni ulkusi, perforacije, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.), gastritis
	vrlo rijetko	Ezofagitis, formiranje crijevnih striktura, pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko	Poremećaji funkcije jetre, oštećenje jetre, osobito kod dugotrajnog liječenja, zatajenje jetre, akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	Različiti kožni osipi
	vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multiformni eritem, eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, alopecija
	nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS). Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcije fotosenzibilnosti.
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	rijetko	Oštećenja bubrežnog tkiva (papilarna nekroza) i povišene koncentracije ureje u krvi (BUN)

	vrlo rijetko	Stvaranje edema, osobito u bolesnika s arterijskom hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti praćen akutnom insuficijencijom bubrega.
Pretrage	rijetko	Smanjena razina hemoglobina

Opis odabranih nuspojava

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

- nespecifične alergijske reakcije i anafilaksiju
- reakcije dišnog sistema, npr. astmu, pogoršanje astme, bronhospazam, dispneju
- 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 eritemu multiforme)

² Patogeni mehanizam lijekom induciranog aseptičkog meningitisa 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). Zanimljivo je da su tokom primjene ibuprofena u bolesnika s autoimunim oboljenjima (poput sistemskog eritemskog lupusa, miješane bolesti vezivnog tkiva) sporadično primijećeni simptomi aseptičkog meningitisa uz ukočenost vrata, glavobolju, mučninu, povraćanje, povišenu tjelesnu temperaturu ili dezorijentaciju.

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

Doze veće od 400 mg/kg u djece mogu uzrokovati simptome predoziranja. U odraslih nije tako jasna reakcija na veće doze. Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5 - 3 sata.

Simptomi

Kod većine bolesnika je uzimanje klinički relevantne količine nekog od nesteroidnih protuupalnih lijekova praćeno relativno blagim simptomima kao što su mučnina i povraćanje, bol u žličici, a rjeđe proljev. Moguća je pojava tinitusa, glavobolje i krvarenja iz probavnog sistema. Teža trovanja lijekovima iz skupine NSAR praćena su toksičnim učincima na centralni nervni sistem koji se manifestiraju pojavom vrtoglavice, pospanosti, ponekad ekscitiranosti i dezorijentacije ili kome. Ponekad u bolesnika može doći do razvoja konvulzija. Isto tako, teška trovanja može pratiti hiperkalemija i metabolička acidoza kao i produženje protrombinskog vremena/INR, vjerovatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutnog zatajenja bubrega i jetre, hipotenzije, respiratorne depresije i cijanoze. U bolesnika s astmom može doći do pogoršanja astme.

Moguća je pojava nistagmusa, zamućenog vida i gubitka svijesti.

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

Liječenje

Nema specifičnog antidota.

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 ili ispiranje želuca unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične količine lijeka, ukoliko je bolesnik kontaktibilan. Ukoliko se ibuprofen već apsorbirao, mogu se dati alkalne tvari kako bi potaknule izlučivanje ibuprofena urinom u vidu kiseline. U slučaju pojave učestalih ili produljenih konvulzija, treba dati diazepam ili lorazepam intravenozno. Astmatičarima treba dati bronhodilatatore. Od centara za kontrolu otrovanja može se zatražiti medicinski savjet.

Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivati propionske kiseline, ATK oznaka: M01AE01

Ibuprofen, derivat propionske kiseline, je nesteroidni lijek s protuupalnim i analgetskim učincima (NSAR), za koji je u konvencionalnim ispitivanjima na životinjama dokazana učinkovitost posredstvom inhibicije sinteze prostaglandina. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalom uzrokovanu bol, otok i povišenu temperaturu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita.

Kod ibuprofen lizina riječ je o lizinskoj soli ibuprofena. Nakon oralne primjene, ibuprofen lizin disocira na ibuprofensku kiselinu i lizin. Lizin nema poznatu farmakološku aktivnost, ali povećava topljivost ibuprofena u vodi i time dovodi do brže apsorpcije. Farmakološka svojstva ibuprofen lizina stoga su jednaka onima ibuprofenske kiseline.

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 u pogledu 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 značajna interakcija nije vjerojatna (vidjeti dio 4.5.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Većina farmakokinetičkih podataka dobivena nakon primjene ibuprofena također se odnosi na ibuprofen lizin.

Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu starijih bolesnika.

Podaci iz ograničenih ispitivanja pokazuju da ibuprofen u vrlo malim količinama prelazi u majčino mlijeko.

Nakon oralne primjene, ibuprofen se djelomično apsorbira u želucu, a potpuno se apsorbira u tankom crijevu. Nakon metabolizma u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija), farmakološki neaktivni

metaboliti se potpuno izlučuju, uglavnom bubrezima (90%), ali također i putem žuči. Poluvrijeme eliminacije kod zdravih osoba i kod bolesnika s bolestima jetre i bubrega je 1,8 - 3,5 sata, a vezanje na proteine plazme iznosi 99%.

Nakon oralne primjene lizinske soli ibuprofena već se nakon 35 minuta postižu vršne koncentracije u plazmi, budući da se odvija brza apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama toksičnost ibuprofena manifestirala se je u vidu lezija i ulceracija u probavnom sistemu. *In vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu dala klinički značajan dokaz o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima. Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da ibuprofen prolazi u posteljicu, ali nisu dala dokaz teratogenog učinka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Jezgra tablete:

Povidon

Hipromeloza

Prosolv SMCC 90 (celuloza, mikrokristalinična, silikonizirana)

Natrijev škroboglikolat (Tip A)

Talk

Magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

Makrogolpoli (vinil alkohol), kopolimer, graftirani (Kollicoat IR)

Talk

Titanijev dioksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 (1 x 10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez lješkarskog recepta.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

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

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 RAPID 10 x 684 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-5130/23 od 26.04.2024.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

25.02.2025. godine