

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEOFEN COMBO

200 mg + 500 mg

filmom obložena tableta

Ibuprofen + Paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg ibuprofena i 500 mg paracetamola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele ili gotovo bijele, ovalne tablete obložene sedefastom ovojnicom s otisnutom oznakom spirale.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek se primjenjuje za neposredno liječenje blagih do umjerenih bolova kao što su migrena, glavobolja, bolovi u leđima, menstrualni bolovi, zubobolja, reumatski i mišićni bolovi, bolovi uzrokovani blagim oblicima artritisa, prehlada i gripa, grlobolja ili povišena tjelesna temperatura. Lijek je posebno prikladan za liječenje bolova za koje su potrebna sredstva protiv bolova jača od ibuprofena ili paracetamola kada se primjenjuju odvojeno.

NEOFEN COMBO je namijenjen za primjenu u odraslih u dobi iznad 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena kroz usta, za kratkotrajnu primjenu.

Primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. (Vidjeti dio 4.4). Ukoliko se simptomi nastave ili pogoršaju ili ako se ovaj lijek mora primjenjivati duže od 3 dana, bolesnik treba zatražiti savjet liječnika.

Odrasli: jedna tableta do 3 puta na dan s vodom. Razmak između doza mora biti najmanje 6 sati.

Ukoliko simptomi ne prestanu nakon uzimanja jedne tablete, mogu se uzeti najviše dvije tablete do tri puta na dan. Razmak između doza mora biti najmanje 6 sati.

Ne preporučuje se primjena više od šest tableta (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena) unutar 24 sata.

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

Kako bi se minimizirao rizik od nuspojava, lijek NEOFEN COMBO treba uzimati tijekom obroka.

Starije osobe: Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

U starijih osoba postoji veća učestalost nastanka nuspojava.

Ukoliko je potrebno uzimanje lijekova iz skupine NSAID, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. Tijekom liječenja lijekovima iz skupine NSAID treba redovito pratiti stanje bolesnika zbog mogućeg krvarenja u probavnom sustavu.

Ne primjenjivati u osoba mlađih od 18 godina.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran:

- u bolesnika s utvrđenom preosjetljivošću na ibuprofen, paracetamol ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1)
- u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, angioedem, astmu, rinitis ili urtikariju) povezane s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline ili nekog drugog lijeka iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova i antireumatika (NSAID)
- u bolesnika s aktivnom ulceracijom, perforacijom ili krvarenjem u probavnom sustavu ili koji u anamnezi imaju ulceraciju, perforaciju ili krvarenje u probavnom sustavu, uključujući slučajeve povezane s uzimanjem lijekova iz skupine NSAID (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika s poremećajem zgrušavanja
- u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4)
- u slučaju istodobne primjene drugih lijekova iz skupine NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i acetilsalicilatnu kiselinu u dozi većoj od 75 mg dnevno - povećani rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- u slučaju primjene drugih lijekova koji sadrže paracetamol - povećani rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- u posljednjem tromjesečju trudnoće zbog rizika preranog zatvaranja ductusa arteriosusa fetusa i plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Rizik povezan s predoziranjem paracetamolom veći je kod bolesnika s alkoholnim zatajivanjem jetre bez simptoma ciroze. U slučaju predoziranja, treba se odmah obratiti liječniku, čak i ako se bolesnik osjeća dobro jer postoji opasnost od kasnijeg teškog oštećenja jetre.

Kako bi se minimizirao rizik od nuspojava, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2, a o rizicima za gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav pročitati u nastavku) i uzimati lijek tijekom obroka (vidjeti dio 4.2).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

NEOFEN COMBO 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 varičelama. Kada se NEOFEN COMBO 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:

U starijih osoba postoji veća učestalost nastanka ozbiljnih nuspojava vezanih za uzimanje lijekova iz skupine NSAID, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu. Posljedice tih nuspojava su u starijih osoba teže, a mogu imati i smrtni ishod (vidjeti dio (4.2).

Treba biti oprezan u bolesnika koji imaju:

- *Poremećaj disanja*

U bolesnika s aktivnom bronhijalnom astmom ili koji u anamnezi imaju bronhijalnu astmu zabilježeni su slučajevi iznenadnih bronhijalnih spazama nakon primjene lijekova iz skupine NSAID.

- *Poremećaje srca, bubrega i jetre*

Primjena lijekova iz skupine NSAID može, ovisno o dozi, dovesti do inhibicije sinteze prostaglandina i ubrzati pojavu poremećaja bubrega. Rizik za nastanak navedene reakcije najveći je u bolesnika s disfunkcijom bubrega, srca, jetre, u osoba koje uzimaju diuretike i starijih osoba. U tih bolesnika treba pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

- *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:*

Potrebno je oprezno započeti liječenje (savjetovati se s liječnikom ili ljekarnikom) kod bolesnika s anamnezom hipertenzije ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca, jer su zadržavanje tekućine, hipertenzija i edemi zabilježeni u povezanosti s liječenjem lijekovima iz skupine NSAID.

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 bolesti 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).

- *Krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu*

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, zabilježene su bilo kada tijekom primjene svih lijekova iz skupine NSAID, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u povijesti bolesti.

Rizik od razvoja krvarenja, ulceracija i perforacija u probavnom sustavu veći je pri višim dozama lijekova iz skupine NSAID, u bolesnika s poviješću ulkusa, osobito ako su bili komplicirani krvarenjem ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), kao i u starijih osoba. U tih bolesnika liječenje treba početi najnižom mogućom dozom. Kod ovakvih bolesnika te u onih kojima istodobno treba niska doza acetilsalicilatne kiseline ili drugi lijekovi koji bi mogli povećati rizik za poremećaje u probavnom sustavu, potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske crpke) (vidjeti u nastavku i dio 4.5).

Bolesnicima koji u anamnezi imaju podatke koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, osobito starijim osobama, preporuča se da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenje u probavnom sustavu), posebno u početnim fazama liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulansa kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombotika poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracije u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

Potreban je oprez kod primjene lijekova iz skupine NSAID-a u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

- *SLE i miješana bolest vezivnog tkiva*

Bolesnici koji boluju od sistemskog eritemskog lupusa (SLE), kao i oni s miješanom bolesti vezivnog tkiva imaju povećani rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

- *Kožne reakcije*

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, rijetko su prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći rizik pojave ovih reakcija na samom početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. 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.

- *Oštećenje plodnosti u žena*

Primjena ovog lijeka može dovesti do smanjene plodnosti žena, stoga se njegova primjena ne preporuča ženama koje žele zanijeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili koje su na pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže paracetamol) kontraindiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol - povećani rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže ibuprofen i lijekove iz skupine NSAID) kontraindiciran je u kombinaciji s:

- Acetilsalicilatnom kiselinom: istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.
- Ostalim lijekovima iz skupine NSAID uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) jer to može dovesti do povećanog rizika nastanka nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Treba biti oprezan kada se u kombinaciji s **ovim lijekom** (kao i svim drugim lijekovima koji sadrže paracetamol) koriste:

- Kloramfenikol: povećanje koncentracije kloramfenikola u plazmi
- Kolestiramin: kolestiramin smanjuje brzinu apsorpcije paracetamola. Stoga, ako je potrebno

maksimalno ublažavanje boli, kolestiramin se ne smije uzimati unutar sat vremena od uzimanja lijeka.

- Metoklopramid i domperidon: metoklopramid i domperidon povećavaju brzinu apsorpcije paracetamola. Međutim, ne mora se izbjegavati istodobna primjena ovih lijekova.
- Varfarin: produljeno redovito svakodnevno uzimanje paracetamola može pojačati učinak varfarina i drugih lijekova iz skupine kumarina, s povećanim rizikom od krvarenja; povremene doze nemaju značajan učinak.
- Flukloksacilin: istodobno uzimanje paracetamola i flukloksacilina povezano je s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Treba biti oprezan kada se u kombinaciji s **ovim lijekom** (kao i svim drugim lijekovima koji sadrže ibuprofen i lijekove iz skupine NSAID-a) koriste:

- Antikoagulansi: lijekovi iz grupe NSAID mogu pojačati antikoagulantni učinak ovih lijekova, npr. varfarina
- Antihipertenzivi: (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora) i diuretici: lijekovi iz grupe NSAID mogu smanjiti učinak ovih lijekova. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je često reverzibilno. Mogućnost ove interakcije treba razmotriti u pacijenata koji uzimaju coksib istodobno sa ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju unositi dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja i periodički nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom lijekova iz grupe NSAID.
- Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4) Acetilsalicilatna kiselina: 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)
- Srčani glikozidi: lijekovi iz skupine NSAID mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti GFR i povećati razinu glikozida u plazmi
- Ciklosporin: povećava rizik nefrotoksičnosti
- Kortikosteroidi: povećan rizik nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4)
- Diuretici: smanjen učinak diuretika. Diuretici mogu povećati rizik nefrotoksičnosti lijekova iz skupine NSAID.
- Litij: smanjeno izlučivanje litija
- Metotreksat: smanjeno izlučivanje metotreksata
- Mifepriston: lijekove iz skupine NSAID ne treba koristiti 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak
- Kinolonski antibiotici: ispitivanja na životinjama pokazala su da lijekovi iz skupine NSAID mogu povećati rizik konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAID i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik razvoja konvulzija.
- Takrolimus: kada se lijekovi iz skupine NSAID uzimaju istodobno s takrolimusom povećana je mogućnost pojave nefrotoksičnosti
- Zidovudin: kada se zidovudin primjenjuje s lijekovima iz skupine NSAID 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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica.

Paracetamol

Opsežni podaci u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija ni fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povišen rizik od pobačaja, kardijalnih malformacija 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. U životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina su veći gubitak ploda i prije i nakon njegove implantacije u stijenku maternice te povećanje embrio/fetalne smrtnosti. Osim toga, povišena incidencija raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, zabilježena je u životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom organogenetičkog razdoblja.

Tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ibuprofen se ne smije primijeniti osim ako nije nužno. Ukoliko se ibuprofen primjenjuje u žena koje pokušavaju začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, potrebno je davati najmanju dozu kroz najkraći mogući period.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sljedećem:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem ductusa arteriosus-a i plućnom hipertenzijom)
- bubrežnoj disfunkciji, što može dovesti do zatajenja bubrega s oligohidromnionom.

Na kraju trudnoće inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče sljedećem:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijski učinak koji se može pojaviti čak i pri vrlo malim dozama
- inhibiciji kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Stoga, ako je moguće, primjena ovog lijeka se treba izbjegavati tijekom prvih šest mjeseci trudnoće i kontraindicirana je tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se izlučiti u majčino mlijeko u vrlo niskim dozama (0,0008% doze koja se daje majci). U dojenčadi nema poznatih štetnih učinaka.

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali u klinički neznatnim količinama. Prema raspoloživim podacima, ne postoje kontraindikacije za dojenje.

Stoga, nema potrebe za prekidanjem dojenja tijekom kratkotrajne primjene preporučenom dozom ovog lijeka.

Vidjeti dio 4.4., Plodnost u žena.

4.7 Djelovanje na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Primjena lijekova iz skupine NSAID može uzrokovati nastanak nuspojava kao što su omaglica, omamljenost, umor i poremećaji vida. Ukoliko se gore navedeni simptomi pojave, bolesnik ne smije upravljati vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja o primjeni ovog lijeka nisu pokazala nuspojave, osim onih zabilježenih kada se ibuprofen ili paracetamol primjenjuju zasebno.

Tablica u nastavku prikazuje podatke o nuspojavama koji su prikupljeni u vezi s praćenjem sigurnosti farmakoterapije u bolesnika koji koriste ibuprofen ili paracetamol zasebno za kratkotrajnu i dugotrajnu uporabu.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija). Prvi znakovi su: povišena temperatura, grlobolja, površinski vrjedovi u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje i stvaranje modrica te krvarenja iz nosa nepoznate etiologije.
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Zabilježene su reakcije preosjetljivosti ¹ kao što su nespecifične reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, pad krvnog tlaka (anafilaktička reakcija, angioedem ili teški šok).
Psihički poremećaji	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Konfuzija, depresija i halucinacije.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$)	Glavobolja i omaglica.
	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Parestezija, optički neuritis i pospanost. U izoliranim slučajevima, u bolesnika s poremećajima imunološkog sustava (kao što je sistemski eritemski lupus ili miješana bolest vezivnog tkiva) zabilježen je aseptički meningitis koji se manifestira: ukočenošću vrata, glavoboljom, mučninama, povraćanjem, povišenom temperaturom i dezorijentacijom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Poremećaji vida.
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Tinitus i vrtoglavica.

Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Nakon primjene lijekova iz skupine NSAID zabilježena je pojava edema, hipertenzije i zatajenja 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).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Reaktivnost dišnih putova, uključujući astmu, pogoršanje simptoma astme, bronhospazam i otežano disanje
Poremećaji probavnog sustava	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Bolovi u trbuhu, proljev, dispepsija, mučnina, želučane smetnje i povraćanje.
	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Nadutost s plinovima i zatvor.
	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Čir na želucu, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava koji se manifestiraju melenom, hematemezom, ponekad fatalno, posebno u starijih bolesnika. (vidjeti dio 4.4) Ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4). Rjeđe je zabilježen gastritis i pankreatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Poremećaji jetrene funkcije, hepatitis ili žutica. U slučaju predoziranja paracetamolom može doći do akutnog zatajenja jetre, zatajenja jetre, nekroze jetre i oštećenja jetre (vidjeti točku 4.9).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Različite vrste osipa uključujući svrbež i urtikariju. Angioedem i oticanje lica.
	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Prekomjerno znojenje, purpura i fotoosjetljivost. Eksfolijativni dermatitis. Bulozne reakcije, uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidemalna nekroliza.
	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS). Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Različiti oblici nefrotoksičnosti uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom i akutno ili kronično zatajenje bubrega.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)	Umor i slabost.

Pretrage	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze, izmijenjeni parametri pokazatelja funkcije jetre nakon primjene paracetamola. Povećanje razine kreatinina u serumu i povećana koncentracija uree u krvi
	Manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, smanjena razina hemoglobina i povećanje broja trombocita.

¹ Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije, (b) aktivnosti respiratornog trakta, npr. astma, pojačana astma, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različitih kožnih reakcija npr. pruritus, urtikarija, angioedem i rjeđe ekfolijativna i bulozna dermatosa (uključujući epidermalnu nekrolizu i eritemu multiforme).

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 više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu 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 Paracetamol

Oštećenje jetre moguće je u odraslih osoba koje uzmu 10 g (što odgovara količini od 20 tableta) ili više paracetamola. Uzimanje 5 g (što odgovara količini od 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre u bolesnika u kojih postoji jedan ili više dolje navedenih faktora rizika:

- a) dugotrajno uzimanje karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina, primidona, rifampicina, gospine trave ili drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime.
- b) u osoba koje redovito konzumiraju alkohol u većim količinama od preporučenih.
- c) u osoba koje imaju ima manjak glutationa, kao posljedica poremećaja u prehrani, cistične fibroze, infekcije HIV-om, gladovanja ili kahesije.

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon predoziranja - u ispitivanjima je zabilježen nepravilan rad jetre. Mogu nastupiti poremećaji u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, hemoragije, hiperglikemije, moždanog edema i smrti. Čak i bez znakova teškog oštećenja jetre može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom koju snažno nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija. Prijavljena je i pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja paracetamolom potrebno je odmah poduzeti mjere. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnika treba hitno hospitalizirati. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i ne moraju odražavati stupanj predoziranja i rizik od oštećenja unutarnjih organa. Slijediti utvrđene terapijske smjernice.

Ako se predoziranje dogodilo unutar sat vremena, treba razmotriti uporabu aktivnog ugljena. Određivanje koncentracije paracetamola u plazmi treba provesti nakon 4 ili više sati od predoziranja (ranija mjerenja nisu pouzdana).

Do 24 sata nakon predoziranja paracetamolom može se primijeniti N-acetilcistein, no najbolja je učinkovitost do 8 sati nakon predoziranja. Učinkovitost ovog antidota brzo se smanjuje nakon ovog vremena.

Ako je potrebno, N-acetilcistein se može primijeniti intravenozno prema utvrđenom rasporedu doziranja. Ako bolesnik ne povraća i znatno je udaljen od bolnice, može se oralno primijeniti metionin.

Bolesnike koji razviju simptome teškog zatajenja bubrega 24 sata nakon predoziranja paracetamolom treba liječiti prema utvrđenim smjernicama.

Ibuprofen

Kod djece ingestija doze veće od 400 mg/kg može uzrokovati simptome. Kod odraslih odgovor na dozu nije toliko jasno određen. Vrijeme poluživota u slučaju predoziranja je 1.5 do 3 sata.

Simptomi predoziranja

Kod većine bolesnika uzimanje prekomjerne doze nekog od lijekova iz skupine NSAID praćeno je relativno blagim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, bol u žličici, a rjeđe proljev. Moguća je pojava tinitusa, glavobolje i krvarenja iz probavnog trakta. Teža otrovanja lijekovima iz skupine NSAID praćena su toksičnim učincima na središnji živčani sustav koji se manifestiraju pojavom omamljenosti, ponekad ekscitiranosti i dezorijentacije ili kome. Povremeno može doći do razvoja konvulzija. Isto tako, teške slučajeve predoziranja može pratiti metabolička acidoza i produljenje protrombinskog vremena/INR (engl - International Normalized Ratio), vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. U dehidriranih bolesnika može doći do akutnog zatajenja bubrega i težeg oštećenja jetre. U bolesnika s astmom može doći do pogoršanja astme.

Liječenje predoziranja

Liječenje je simptomatsko i suportivno, a uključuje održavanje prohodnosti dišnih putova i praćenje srčane akcije i održavanje vitalnih funkcija do stabilizacije. Ako se predoziranje dogodilo unutar sat vremena, treba razmotriti uporabu aktivnog ugljena. U slučaju pojave učestalih i prolongiranih konvulzija, bolesniku treba dati diazepam ili lorazepam intravenski. U slučaju astme dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

ATK oznaka: M01AE51 - Mišićno-koštani sustav, protuupalni i antireumatski lijekovi; derivati propionske kiseline, ibuprofen u kombinacijama

Farmakološki učinci ibuprofena i paracetamola razlikuju se po mjestu i načinu djelovanja. Ti komplementarni načini djelovanja također su sinergijski, te zbog toga proizvod ima jača analgetska i antipiretska svojstva nego kad se njegove djelatne tvari primjenjuju zasebno.

Ibuprofen je lijek iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) čija je učinkovitost inhibicije sinteze prostaglandina potvrđena u uobičajenim modelima upala u životinja. Prostaglandini povećavaju

osjetljivost receptora za bol na djelovanje prijenosnika kao što je bradikinin. Analgetski učinak ibuprofena rezultat je periferne inhibicije izoenzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) što rezultira smanjenjem osjetljivosti nociceptivnih živčanih završetaka. Ibuprofen također inhibira migraciju induciranih limfocita na mjesta upale.

Ibuprofen ima značajan učinak na leđnu moždinu, djelomično zbog svoje sposobnosti da inhibira COX aktivnost. Antipiretski učinak ibuprofena temelji se na središnjoj inhibiciji sinteze prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalnu bol, otok i snižava povišenu tjelesnu temperaturu.

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 (400 mg) uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, međutim, postoji mnogo dokaza koji podupiru tezu njegovog središnjeg analgetskog učinka. Rezultati različitih biokemijskih ispitivanja pokazuju inhibiciju središnje aktivnosti enzima COX-2. Paracetamol također može stimulirati aktivnost silaznih 5-hidroksitriptaminskih (serotoninskih) putova koji blokiraju prijenos bolnih podražaja u leđnoj moždini. Ispitivanja su pokazala da je paracetamol vrlo slab inhibitor periferne aktivnosti COX-1 i COX-2 izoenzima.

Ovaj lijek osobito je koristan u liječenju bolova koji zahtijevaju analgetike jače od 400 mg ibuprofena ili 1000 mg paracetamola primijenjenih zasebno ili kao analgetik za ublažavanje bolova brže od ibuprofena.

Provedena su randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s kombinacijom u kojima se koristio model akutne postoperativne zubobolje. Ispitivanja su pokazala:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg kombinacija imala je bolji analgetski učinak od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).
- Trajanje analgezije bilo je značajno duže za ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg kombinaciju (8,4 sata) u odnosu na paracetamol 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg (5,2 sata, $p < 0,0001$).
- Globalna procjena ispitivanog lijeka od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 88,0% ispitanika ocijenilo lijek kao 'dobar', 'vrlo dobar' ili 'izvrstan' u postizanju ublažavanja boli. Fiksna kombinacija se pokazala značajno bolja od 200 mg ibuprofena, 500 mg i 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$ u svim slučajevima).

Jedna tableta ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksne kombinacije pruža bolji analgetski učinak nego kombinacija paracetamol 1000 mg/kodein fosfat 30 mg ($p = 0,0001$) i pokazano je da nije inferiorna kombinaciji ibuprofen 400 mg/kodein fosfat 25,6 mg.

Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg ima brzo djelovanje, medijan vremena do postizanja "potvrđenog analgetskog djelovanja" je 15,6 minuta (1 tableta) ili 18,3 minute (2 tablete), što je brže nego za 200 mg ibuprofena (30,1 minuta, $p < 0,001$), 400 mg ibuprofena (23,8 minuta, $p = 0,0001$) i 500 mg paracetamola (23,7 minuta, $p = 0,0001$). Medijan vremena do postizanja "značajnog analgetskog djelovanja" za fiksnu kombinaciju ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg je 39,3 minute (1 tableta) ili 44,6 minuta (2 tablete), što je značajno brže nego za 200 mg ibuprofena (80,0 minuta, $p < 0,0001$), 400 mg ibuprofena (70,5 minuta, $p = 0,0001$), 500 mg paracetamola (50,4 minute, $p = 0,001$) i 1000 mg paracetamola (45,6 minuta, $p < 0,05$).

Druga randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja su provedena s kombinacijom, u kojima se koristio model akutne postoperativne zubobolje. Ispitivanja su pokazala:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija ima bolji analgetski učinak od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofena ($p < 0,05$)
Trajanje analgezije bilo je značajno dulje kod primjene ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg kombinacije (9,1 sati) nego kod primjene 500 mg paracetamola (4 sata) ili 1000 mg paracetamola (5,2 sata).
- Globalna procjena ispitivanog lijeka od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 93,2% ispitanika ocijenilo proizvod kao 'dobar', 'vrlo dobar' ili 'izvrstan' u postizanju ublažavanje boli. Fiksna kombinacija se pokazala značajno bolja od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).

Randomizirana, dvostruko slijepa kontrolirana klinička studija provedena je s fiksnom kombinacijom ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg u liječenju kronične boli u koljenu. Studija je pokazala da:

- Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg ima bolji analgetski učinak od 1000 mg paracetamola u kratkotrajnom liječenju ($p < 0,01$) i dugotrajnom liječenju ($p < 0,01$)
- Globalna procjena ispitivanog lijeka od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 60,2% ispitanika ocijenilo lijek kao "dobar" ili "izvrstan" za dugoročni tretman za bolno koljeno. Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg pokazala se značajno bolja od 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg ima bolji analgetski učinak od kombinacije paracetamol 1000 mg/kodein fosfat 30 mg ($p < 0,0001$) i kombinacije ibuprofen 400 mg/kodein fosfat 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Ibuprofen

Ibuprofen se dobro apsorbira iz probavnog sustava i ekstenzivno se veže na proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tekućinu. Ibuprofen iz kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg detektira se u plazmi nakon 5 minuta, a vršna koncentracija u plazmi postiže se 1-2 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Kad se kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg uzimala uz jelo, koncentracija ibuprofena u plazmi bila je niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 25 minuta, a stupanj apsorpcije bio je sličan.

Paracetamol

Paracetamol se dobro apsorbira iz probavnog sustava. Veživanje za proteine plazme je zanemarivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako ta pojava ovisi o dozi. Paracetamol iz kombinacije ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg detektira se u plazmi nakon 5 minuta, a vršna koncentracija u plazmi postiže se 0,5-0,67 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Kad se kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg uzimala uz jelo, koncentracija paracetamola u plazmi bila je niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 55 minuta, a stupanj apsorpcije bio je sličan.

Biotransformacija i eliminacija

Ibuprofen

Ibuprofen se metabolizira u jetri u dva glavna metabolita koji se najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, bilo slobodni ili u konjugiranom obliku zajedno s vrlo malom količinom nepromijenjenog ibuprofena. Ekskrecija putem bubrega je brza i potpuna. Poluvijek eliminacije je približno 2 sata.

U ograničenim ispitivanjima zabilježeno je da se ibuprofen u majčinom mlijeku nalazi u vrlo niskim koncentracijama.

Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena kod starijih bolesnika.

Paracetamol

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom, uglavnom kao glukuronid i sulfatni konjugati, pri čemu je oko 10% u obliku glutacion konjugata. Manje od 5% paracetamola izlučuje se nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije je oko 3 sata.

Manji hidroksilirani metabolit, koji se obično proizvodi u vrlo malim količinama putem oksidaza miješanih funkcija u jetri i detoksificira se procesom konjugacije glutationom iz jetre, može se nakon predoziranja paracetamolom akumulirati u jetri i izazvati oštećenje jetre.

Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih bolesnika.

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibuprofena i paracetamola nakon uzimanja kombinacije ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg ne razlikuju se u odnosu na to kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili kao ponovljena doza.

Ovaj je lijek razvijen je uporabom tehnologije oslobađanja ibuprofena i paracetamola istodobno kako bi se postiglo kombinirano djelovanje obiju djelatnih tvari.

5.3 Neklinački podaci o sigurnosti primjene

Paracetamol

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

Podaci o toksikološkom sigurnosnom profilu ibuprofena i paracetamola potvrđeni su ispitivanjima na životinjama, a kod ljudi na temelju opsežnog kliničkog iskustva. Ne postoje novi neklinački podaci važni za osobu koja propisuje lijek osim onih navedenih u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Kukuruzni škrob, kros повідон, koloidni bezvodni silikagel, повідон, preželatinizirani škrob, talk, stearinska kiselina.

Ovojnica:

Polivinil alkohol, talk, makrogol, titanijev dioksid (E171).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakiranja

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih mjera.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

BELUPO Ijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

BELUPO Ijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 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 COMBO filmom obložena tableta: 04-07.3-1-8284/18 od 01.10.2019.

DATUM REVIZIJE TEKSTA: 30.01.2023.