

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Neodol 100 mg oralna suspenzija u vrećici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka jednodozna vrećica sadrži 100 mg ibuprofena u 5 ml oralne suspenzije. Jedan mililitar oralne suspenzije sadrži 20 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Tekući maltitol (2,500 mg/vrećica)

Natrij (17,92 mg što odgovara 0,78 mmol/vrećica)

Natrijev benzoat (5 mg/vrećica)

Benzilni alkohol (0,826 µg/vrećica)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija u vrećici

Viskozna suspenzija, bez stranih tvari, bijela ili gotovo bijela, s karakterističnom aromom jagode.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko liječenje:

- blage do umjerene boli;
- vrućice.

Neodol 100 mg oralna suspenzija u vrećici indicirana je za djecu u dobi od 1 do 11 godina, tjelesne težine od 10 kg do 39 kg.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Doza ibuprofena ovisi o tjelesnoj težini i dobi djeteta.

Preporučena dnevna doza ibuprofena za djecu jest 20 – 30 mg po kilogramu tjelesne težine, raspodijeljeno u 3 – 4 doze.

Djeca mlađa od 1 godina i/ili koja teže manje od 10 kg:

Zbog velike količine djelatne tvari u jednoj vrećici, ovaj je lijek kontraindiciran za djecu mlađu od 1 godine i/ili koja teže manje od 10 kg.

Djeca u dobi od 1 do 11 godina čija je tjelesna težina od 10 kg do 39 kg:

Tjelesna težina (Dob)	Jedna doza	Maksimalna dnevna doza
10 do 15 kg (1 – 3 godine)	100 mg (1 vrećica)	300 mg ibuprofena (3 vrećice)
16 do 19 kg (4 – 5 godina)	100 mg (1 vrećica)	400 mg ibuprofena (4 vrećice)
20 do 29 kg (6 – 9 godina)	200 mg (2 vrećice)	600 mg ibuprofena (6 vrećica)
30 - 39 kg (10 - 11 godina)	200 mg (2 vrećice)	800 mg ibuprofena (8 vrećica)

Doze treba primjenjivati otprilike svakih 6 do 8 sati, po potrebi.

Ako primjena ovog lijeka bude potrebna duže od 3 dana ili dođe do pogoršanja simptoma, potrebno je savjetovati se s liječnikom .

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

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Međutim, ibuprofen je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre. Međutim, ibuprofen je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3. i 4.4.).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

U bolesnika s osjetljivim želucem preporučuje se uzimanje Neodol 100 mg oralne suspenzije u vrećici tijekom obroka.

Neodol 100 mg oralna suspenzija u vrećici uzima/primjenjuje se izravno iz vrećice te se nakon lijeka treba popiti čaša vode.

Protrljajte vrećicu prije otvaranja.
Za više detalja, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici u kojih su se prethodno javile reakcije preosjetljivosti (npr. astma, rinitis, angioedem ili urtikarija) kao odgovor na acetilsalicilatnu kiselinu ili druge nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-e).
- Nerazjašnjene hematopoetske smetnje.
- Cerebrovaskularna ili druga aktivna krvarenja.
- Aktivni peptički ulkusi/krvarenja ili anamneza ponovnog pojavljivanja peptičkih ulkusa/krvarenja (dvije ili više zasebnih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).

- Anamneza gastrointestinalnih krvarenja ili perforacija povezanih s prethodnim liječenjem nesteroidnim protuupalnim lijekovima.
- Teško zatajenje jetre, teško zatajenje bubrega ili teško zatajenje srca (NYHA stupanj IV, zatajenje srca IV. klase, prema klasifikaciji Američke kardiološke udruge iz New Yorka) (vidjeti dio 4.4.).
- Teška dehidracija (uzrokovana povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine).
- Posljednje tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6.).
- Djeca mlađa od 1 godine i/ili čija je tjelesna težina manja od 10 kg, zbog velike količine djelatne tvari u jednoj vrećici.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike navedene u nastavku).

Preporučuje se oprez u bolesnika koji pate od:

- Sistemskog lupusa eritematodesa i miješane bolesti vezivnog tkiva jer postoji pojačani rizik od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8.).
- Nasljednog poremećaja metaboliziranja porfirina (npr. akutne intermitentne porfirije).
- Koji u anamnezi imaju poremećaje probavnog sustava ili kronične upalne bolesti crijeva (ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest) (vidjeti dio 4.8.).
- Slijedom liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima došlo je do hipertenzije i/ili blagog do umjerenog zatajenja srca pri čemu je zabilježeno zadržavanje tekućine i edemi.
- Oštećenja bubrega zbog daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).
- Poremećaja jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3. i 4.8.).
- Odmah nakon većih kirurških zahvata.
- Alergijskog rinitisa, nosnih polipa ili kroničnih opstruktivnih bolesti pluća jer postoji povećani rizik od alergijskih reakcija. Te se reakcije mogu manifestirati kao napadaji astme (tzv. analgetička astma), Quinckeov edem ili urtikarija.
- Koji u anamnezi imaju alergijske reakcije na druge tvari jer u tih bolesnika postoji povećani rizik od reakcija preosjetljivosti prilikom uporabe ibuprofena.

Starije osobe: U starijih se osoba javlja veća učestalost nuspojava na nesteroidne protuupalne lijekove, a posebice veća učestalost gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, što može biti smrtonosno.

Drugi nesteroidni protuupalni lijekovi

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu Neodol100 mg oralne suspenzije u vrećici i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti dio 4.5.).

Djelovanje na gastrointestinalni sustav

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti smrtonosni, zabilježeni su tijekom primjene svih nesteroidnih protuupalnih lijekova u bilo kojem trenutku liječenja, s ili bez simptoma upozorenja odnosno prethodne anamneze ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije raste s povećanjem doze nesteroidnog protuupalnog lijeka, u bolesnika s anamnezom ulkusa, posebice ako krvarenje ili perforacija komplicira ulkus (vidjeti dio 4.3.), te u starijih osoba. Liječenje tih bolesnika treba započeti s najnižom dostupnom dozom.

Za te bolesnike, kao i za bolesnike kojima je potrebno istodobno liječenje niskim dozama acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima za koje je vjerojatno da će povećati gastrointestinalni rizik, mora se razmotriti liječenje kombinirano sa zaštitnim lijekovima (npr. s mizoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe) (pročitati u nastavku i vidjeti dio 4.5.).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, naročito oni starije životne dobi, trebaju prijaviti sve neobične simptome u abdomenu (osobito gastrointestinalno krvarenje), a posebice u početnim fazama liječenja.

Preporučuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, oralni ili parenteralni antikoagulansi (npr. heparin ili njegovi derivati; antagonisti vitamina K, kao što je acenokumarol ili varfarin; oralni antikoagulansi koji nisu antagonisti vitamina K, kao što je rivaroksaban, apiksaban ili dabigatran), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5.).

Kada dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije u bolesnika koji primaju ibuprofen, liječenje ibuprofenom treba prekinuti.

Valja paziti kod propisivanja nesteroidnih protuupalnih lijekova bolesnicima s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer ti lijekovi mogu pogoršati navedena stanja (vidjeti dio 4.8.).

Djelovanje na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sustav

Valja postupati s oprezom (savjetovati se s liječnikom ili ljekarnikom) prije nego se započne liječenje bolesnika s anamnezom hipertenzije i/ili zatajenja srca jer su slijedom liječenja nesteroidnim protuupalnim lijekovima zabilježeni zadržavanje tekućine, hipertenzija i edemi.

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, hiperlipemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Prijavljeni su slučajevi Kounisovog sindroma u bolesnika liječenih lijekom Neodol. 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.

Teške kožne nuspojave (SCAR)

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR), uključujući ekfolijativni dermatitis, multiforni 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).

U iznimnim slučajevima vodene kozice mogu biti uzrok ozbiljnih infektivnih komplikacija kože i mekog tkiva. Za sada se ne može isključiti mogućnost da nesteroidni protuupalni lijekovi doprinose pogoršanju tih infekcija. Stoga se primjena ibuprofena ne preporučuje u slučajevima vodenih kozica.

Djelovanje na dišni sustav

Može ubrzati pojavu bronhospazma u bolesnika koji pate od bronhalne astme ili alergijske bolesti odnosno koji imaju anamnezu tih bolesti.

Reakcije preosjetljivosti

Teške akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) događaju se vrlo rijetko. Valja prekinuti liječenje nakon pojave prvih znakova reakcije preosjetljivosti uslijed primjene ibuprofena. Iskusne osobe moraju primijeniti zdravstveno nužne mjere primjerene simptomima.

Hematološko djelovanje

Ibuprofen može privremeno inhibirati agregaciju trombocita. Stoga je potrebno pažljivo pratiti stanje bolesnika s poremećajima koagulacije.

Tijekom dugotrajnog liječenja ibuprofenom potrebno je redovito pratiti jetrene vrijednosti, bubrežnu funkciju i krvnu sliku.

Glavobolja uzrokovana prekomjernim uzimanjem lijekova

Dugotrajno uzimanje bilo koje vrste analgetika za ublažavanje glavobolja može pogoršati glavobolje. Nađe li se bolesnik u toj situaciji ili se na nju sumnja, potrebno je zatražiti savjet liječnika i prekinuti liječenje. Sumnja na dijagnozu glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova treba se javiti u bolesnika koji pate od čestih ili svakodnevnih glavobolja unatoč tome (ili zbog toga) što redovito uzimaju lijekove za ublažavanje glavobolja.

Infekcije i infestacije:

Nesteroidne protuupalne lijekove valja primjenjivati s oprezom u bolesnika koji pate od infekcija jer mogu prikriti neke simptome kao što su vrućica i upala (vidjeti dio 4.3.).

Djelovanje na bubrege

Općenito govoreći, ponavljana uporaba analgetika, a posebice onih koji se sastoje od kombinacije više djelatnih tvari za ublažavanje boli, može dovesti do trajnog oštećenja bubrega te do rizika od zatajenja bubrega (nefropatija zbog uzimanja analgetika).

U dehidrirane djece postoji rizik od oštećenja bubrega.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Neodol 100 mg oralna suspenzija u vrećici 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 Neodol 100 mg oralna suspenzija u vrećici 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.

Maltitol

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Može imati blagi laksativni učinak. Kalorijska vrijednost tekućeg maltitola je 2,3 kcal/g.

Natrij

Doza od 100 mg (jedna vrećica) ovog lijeka sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija, tj. zanemarive količine natrija.

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 5 mg natrijevog benzoata po vrećici što je jednako 1 mg/ml. Natrijev benzoat može pojačati žuticu (žutilo kože i oči) kod novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži 0,000826 mg benzilnog alkohola u svakoj vrećici, što odgovara 0,0001652 mg/ml. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Potreban je poseban oprez kod trudnica i dojilja i kod bolesnika koji boluju od bolesti jetre ili bubrega.. To je zbog toga što se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u tijelu i uzrokovati nuspojave (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ibuprofen treba izbjegavati u kombinaciji s:

Ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2: Valja izbjegavati istodobnu primjenu dvaju ili više nesteroidnih protuupalnih lijekova jer to može povećati rizik od nastajanja nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

Acetilsalicilatnom kiselinom: Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

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

Potreban je oprez prilikom primjene ibuprofena u kombinaciji s:

Fenitoinom: Istodobna primjena ibuprofena i pripravaka koji sadrže fenitoin može povisiti razinu fenitoina u serumu. Provjera razine fenitoina u serumu u pravilu nije potrebna tijekom ispravne primjene (tijekom maksimalno 3 dana).

Antihipertenzivima (ACE inhibitorima, blokatorima beta receptora ili angiotenzina-II) i diureticima: Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu umanjiti učinak tih lijekova. U nekih bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (npr. u dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta receptora ili antagonista angiotenzina-II i tvari koje inhibiraju ciklooksigenazu može uzrokovati daljnje pogoršanje bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je uglavnom reverzibilno. Stoga valja postupati s oprezom prilikom primjene tih kombinacija, a posebice u starijih osoba. Bolesnici moraju uzimati odgovarajuće količine tekućine i valja uzeti u obzir potrebu praćenja bubrežne funkcije nakon početka liječenja odnosno tijekom istodobne primjene više lijekova te povremeno nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti koja je povezana s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Srčanim glikozidima kao što je digoksin: Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju te povećati razinu glikozida u plazmi. Istodobna primjena ibuprofena i pripravaka koji sadrže digoksin može povisiti razinu digoksina u serumu. Provjera razine digoksina u serumu u pravilu nije potrebna tijekom ispravne primjene (tijekom maksimalno 3 dana).

Litijem: Postoje dokazi o mogućem povećanju razina litija u plazmi. Provjera razine litija u serumu u pravilu nije potrebna tijekom ispravne primjene (tijekom maksimalno 3 dana).

Probenecidom i sulfinpirazonom: Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.

Diureticima koji štede kalij: Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkaliemije (preporučuje se provjera razine kalija u serumu).

Metotreksatom: Postoje dokazi o mogućem povećanju razine metotreksata u plazmi. Primjena ibuprofena unutar 24 sata prije ili nakon primjene metotreksata može dovesti do povišene koncentracije metotreksata i do povećanja njegovog toksičnog učinka.

Sulfonilurejama: U kliničkim ispitivanjima zabilježene su interakcije nesteroidnih protuupalnih lijekova i antidijabetičkih lijekova (sulfonilureja). Iako nisu opisane interakcije ibuprofena i sulfonilureja, preporučuje se provjera razine glukoze u krvi kao mjera opreza tijekom istodobne primjene lijekova.

Kinolonskim antibioticima: Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama ukazuju na to da nesteroidni protuupalni lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s primjenom kinolonskih antibiotika. Bolesnici koji uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu biti pod povećanim rizikom za razvoj konvulzija.

Inhibitorima enzima CYP 2C9: Istodobna primjena ibuprofena s inhibitorima enzima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat enzima CYP2C9). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitorima enzima CYP2C9) zabilježeno je povećanje izloženosti S(+)-ibuprofenu za otprilike 80 % do 100 %. Valja razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno primjenjuju snažni inhibitori enzima CYP2C9, a posebice kada se visoka doza ibuprofena primjenjuje s vorikonazolom ili flukonazolom.

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

Antikoagulansima: Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu pojačati djelovanje antikoagulansa kao što su heparin ili njegovi derivati, antagonisti vitamina K (acenokumarol ili varfarin) te antikoagulansi za peroralnu primjenu koji nisu antagonisti vitamina K, kao što je rivaroksaban, apiksaban ili dabigatran (vidjeti dio 4.4.).

Antitrombotičnim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevima): Povećan je rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4.).

Takrolimusom: Moguće je povećanje rizika od nefrotoksičnosti uz istodobnu primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova i takrolimusa.

Ciklosporinom: Povećan je rizik od nefrotoksičnosti.

Mifepristonom: Nesteroidni protuupalni lijekovi ne smiju se upotrebljavati 8 – 12 dana nakon primjene mifepristona jer nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti učinak mifepristona.

Zidovudinom: Povećan je rizik od hematološke toksičnosti kada se nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju istodobno sa zidovudinom. Dokazano je postojanje povećanog rizika od hematoma i hematoma u HIV pozitivnih hemofilicara koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.

Baklofenom: Nakon početka primjene ibuprofena može se razviti toksičnost baklofena.

Ritonavirom: Ritonavir može povećati koncentraciju nesteroidnih protuupalnih lijekova u plazmi.

Aminoglikozidima: Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti izlučivanje aminoglikozida.

Kaptoprilom: Eksperimentalna ispitivanja ukazuju na to da ibuprofen inhibira djelovanje kaptoprila na izlučivanje natrija.

Kolestiraminom: Tijekom istodobne primjene ibuprofena i kolestiramina apsorpcija ibuprofena je odgođena i smanjena (25 %). Lijekove valja primjenjivati s razmakom od nekoliko sati.

Alkohol

Istodobna konzumacija alkohola i uzimanje nesteroidnih protuupalnih lijekova može potencirati nuspojave tih lijekova, posebice one povezane s gastrointestinalnim traktom ili središnjim živčanim sustavom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja te srčanih malformacija i

gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranom stadiju trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećao se s manje od 1 % na otprilike 1,5 %. Smatra se da se rizik povećava s povećanjem doze i trajanjem liječenja. Primjena inhibitora sinteze prostaglandina u životinja pokazala je povećani predimplantacijski i postimplantacijski gubitak ploda i embriofetalnu smrtnost. Osim toga, u životinja koje su tijekom organogeneze dobivale inhibitor sinteze prostaglandina zabilježena je povećana incidencija različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnij uslijed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, bilo je izvješća o suženju duktus arteriosusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ibuprofen se ne smije primjenjivati, osim ako je to nužno. Ako se ibuprofen primjenjuje u žena koje pokušavaju zanijeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, treba primjenjivati najmanju moguću dozu tijekom najkraćeg mogućeg perioda.

Antenatalno praćenje oligohidramnija i suženja duktus arteriosusa potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja Neodol oralnoj suspenziji tijekom nekoliko dana, počevši od 20. tjedna trudnoće nadalje. Ako se pronađe oligohidramnij ili suženje duktus arteriosusa, potrebno je prekinuti liječenje Neodol oralnom suspenzijom.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje duktusa arteriosusa i plućna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji koja može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramniozom (vidjeti gore);

na kraju trudnoće majku i novorođenče mogu izložiti:

- mogućem produljenju trajanja krvarenja, antiagregacijskom učinku do kojeg može doći i pri vrlo niskim dozama;
- inhibiciji kontrakcija uterusa koja dovodi do odgađanja ili produljenja porođaja.

Ibuprofen je stoga kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3. i 5.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se izlučiti u majčino mlijeko u niskim koncentracijama. Za sada nisu poznati štetni učinci na dojenčad te prekid dojenja uglavnom neće biti potreban prilikom kratkotrajne primjene preporučene doze uslijed bolova ili vrućice (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu / sintezu prostaglandina mogu smanjiti plodnost u žena tako što utječu na ovulaciju. To je reverzibilno nakon prekida liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ne očekuje se utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima tijekom primjene preporučenih doza i trajanja liječenja. Međutim, pojava relevantnih nuspojava kao što su poremećaji vida, omaglica ili umor (vidjeti dio 4.8.) može smanjiti sposobnost reagiranja te upravljanja vozilima i/ili rada sa strojevima. Bolesnici u kojih se pojave navedene nuspojave ne bi smjeli upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Na popisu nuspojava u nastavku navedene su sve poznate nuspojave zabilježene tijekom liječenja ibuprofenom, kao i one zabilježene u bolesnika koji pate od reumatizma tijekom dugotrajnog liječenja visokim dozama. Navedene učestalosti, koje se odnose na kategorije učestalosti veće od „vrlo rijetko”, odnose se na kratkotrajnu primjenu svakodnevnih doza od najviše 1200 mg ibuprofena u obliku lijeka za peroralnu primjenu odnosno od najviše 1800 mg za čepiće.

Za nuspojave lijeka navedene u nastavku valja uzeti u obzir da uglavnom ovise o dozi te da se razlikuju od osobe do osobe.

Najčešće zabilježene nuspojave odnose se na gastrointestinalni sustav. Mogu se pojaviti peptički ulkusi, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje – ponekad sa smrtnim ishodom, posebno u starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Nakon primjene zabilježeni su: mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.). Gastritis je zabilježen manje često.

Edem, hipertenzija i zatajenje srca zabilježeni su uslijed primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova.

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

Tijekom liječenja ibuprofenom zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje se mogu sastojati od:

- nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije;
- reakcija dišnih putova, npr. astme, pogoršanja astme, bronhospazma, dispneje;
- različitih kožnih reakcija, npr. pruritusa, urtikarije, angioedema i, u rjeđim slučajevima, ekfolijativnih i buloznih dermatoz (uključujući nekrolizu epidermisa i polimorfni eritem).

Pogoršanja upala koje su izazvane infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) opisana su u vremenskoj povezanosti sa sustavnom upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova. Moguće je da je to povezano s mehanizmom djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Bolesniku valja preporučiti da se hitno obrati liječniku ako se tijekom upotrebe ibuprofena pojave ili pogoršaju znakovi infekcije. Valja razmotriti antiinfekcijsko liječenje.

Tijekom dugotrajnog liječenja potrebno je pratiti krvnu sliku u redovitim vremenskim razmacima.

Bolesniku valja napomenuti da će morati prekinuti uzimati lijek i odmah se obratiti liječniku ako se pojave simptomi alergijske reakcije.

Bolesniku valja napomenuti da će morati prekinuti uzimati lijek i odmah se obratiti liječniku ako se pojave poremećaji vida.

Bolesniku valja napomenuti da će morati prekinuti uzimati lijek i odmah posjetiti liječnika ako se pojavi relativno jaka bol u gornjem dijelu abdomena odnosno melena ili hematemeza.

Popis nuspojava naveden u nastavku odnosi se na nuspojave koje su se javile tijekom kratkotrajne primjene ibuprofena u bezreceptnim dozama. Tijekom dugotrajnog liječenja kroničnih stanja mogu se javiti i druge nuspojave.

Učestalost nuspojava definirana je u skladu sa sljedećim kategorijama učestalosti: 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 ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave su navedene redom po težini, od najteže do najmanje teške, unutar svake od skupina učestalosti.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko	Pogoršanje upala koje su povezane s infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa). U iznimnim slučajevima može doći do ozbiljnih infekcija kože i komplikacija u mekom tkivu tijekom vodenih kozica.

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (anemija, leukopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski čirevi u ustima, simptomi nalik gripi, izrazita iscrpljenost, krvarenje iz nosa i krvarenje kože. U tim se slučajevima bolesniku treba preporučiti da odmah prekine uzimati lijek, da izbjegava samoliječenje analgeticima i antipireticima te da se savjetuje s liječnikom.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Urtikarija i pruritus
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grkljana, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ili stanje teškog šoka). Pogoršanje astme.
	Nepoznato	Reakcije dišnih putova (astma, bronhospazam ili dispneja)
Psijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Psihotične reakcije, depresija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Poremećaji središnjeg živčanog sustava kao što su glavobolje, omaglica, nesanica, agitacija, razdražljivost ili umor.
	Vrlo rijetko	Aseptični meningitis ¹
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	Tinitus
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca, palpitacije, edem, infarkt miokarda
	Nepoznato	Kounisov sindrom.
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija, vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	Često	Poremećaji probavnog sustava kao što su: bol u abdomenu, mučnina, dispepsija, proljev, flatulencija, konstipacija, žgaravica, povraćanje i blaga gastrointestinalna krvarenja koja u iznimnim slučajevima mogu uzrokovati anemiju.
	Manje često	Gastrointestinalni ulkus, perforacija ili krvarenje, ulcerozni stomatitis, pogoršanje kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4.), gastritis.
	Vrlo rijetko	Ezofagitis, stvaranje suženja u crijevima (nalik dijafragmi), pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Poremećaj jetrene funkcije, oštećenje jetre (posebice uslijed dugotrajne primjene), zatajenje jetre, akutni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Kožni osipi
	Vrlo rijetko	Teške kožne nuspojave (SCAR) (uključujući multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu) Alopecija
	Nepoznato	Reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcije fotosenzibilnosti
Poremećaji bubrega i	Rijetko	Oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza) i povišena koncentracija ureje u krvi; povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Učestalost	Nuspojave
mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Stvaranje edema, posebice u bolesnika koji pate od arterijske hipertenzije ili bubrežne insuficijencije, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis koji može biti popraćen akutnom bubrežnom insuficijencijom
Pretrage	Rijetko	Smanjena razina hemoglobina

¹Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa kojeg uzrokuju lijekovi nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu koji je povezan s nesteroidnim protuupalnim lijekovima ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenskog odnosa s uzimanjem lijeka i nestankom simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka).

Valja napomenuti da su pojedinačni slučajevi simptoma aseptičnog meningitisa (kao što je ukočeni vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost) zabilježeni tijekom liječenja ibuprofenom u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (kao što je sistemski lupus eritematosus, miješana bolest vezivnog tkiva).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

U djece uzimanje količine lijeka veće od 400 mg/kg uzrokovat će simptome toksičnosti, a rizik od toksičnog djelovanja ne smije se isključiti pri primjeni doze veće od 100 mg/kg. Reakcija na učinak primijenjene doze nije toliko jasna u odraslih. U slučaju predoziranja poluvijek je 1,5 – 3 sata.

Simptomi:

U većine bolesnika koji su uzeli klinički značajne količine nesteroidnih protuupalnih lijekova neće se razviti simptomi ozbiljniji od mučnine, povraćanja, bolova u epigastriju ili, u rjeđim slučajevima, proljeva. Mogući su također i tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. U slučajevima težeg trovanja zabilježena je toksičnost u središnjem živčanom sustavu koja se manifestira kao omaglica, omamljenost, a ponekad kao ekscitacija i dezorijentiranost ili koma. U bolesnika se ponekad razviju konvulzije. U slučajevima teškog trovanja može doći do metaboličke acidoze i produljenja protrombinskog vremena / međunarodnog normaliziranog omjera (INR), vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem cirkulirajućih faktora zgrušavanja. Može doći do akutnog zatajenja bubrega i oštećenja jetre. U astmatičara može doći do pogoršanja astme. Osim toga, moguća je pojava hipotenzije, depresije disanja i cijanoze.

Liječenje predoziranja:

Nema specifičnog antidota.

Liječenje predoziranja treba biti simptomatsko i adjuvantno te uključivati čišćenje dišnih putova i praćenje rada srca i vitalnih znakova dok stanje bolesnika ne bude stabilno. Može se provesti ispiranje želuca ili peroralna primjena aktivnog ugljena ako se bolesnik javi liječniku unutar 1 sata od uzimanja potencijalno toksične količine lijeka. Ako je ibuprofen već apsorbiran, treba primijeniti lužnate tvari kako bi se potaklo izlučivanje ibuprofena u urin. Učestale ili dugotrajne konvulzije treba liječiti intravenskom primjenom diazepama ili lorazepama. U slučajevima astme treba primijeniti bronhodilatatore. Za medicinske savjete moguće je obratiti se centrima za kontrolu otrovanja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Nesteroidni protuupalni i antireumatski lijekovi; derivati propionske kiseline
ATK oznaka: M01AE01

Mehanizam djelovanja

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) čija je učinkovitost dokazana inhibicijom sinteze prostaglandina u uobičajenim modelima ispitivanja upale u životinja. U ljudi ibuprofen ublažava upalnu bol, otekline i vrućicu. Nadalje, ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita koju izazivaju adenozin difosfat (ADP) i kolagen.

Farmakodinamički učinci

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 nesigurnosti 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

Nisu provedena posebna ispitivanja farmakokinetike u djece. Podaci iz literature potvrđuju da se apsorpcija, metabolizam i eliminacija ibuprofena u djece odvijaju na isti način kao i u odraslih.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ibuprofen se djelomično apsorbira u želucu te se kasnije u potpunosti apsorbira u tankom crijevu. Do vršnih koncentracija u serumu dolazi 1 – 2 sata nakon peroralne primjene lijeka u farmaceutskom obliku koji se trenutno oslobađa.

Distribucija

Ibuprofen se brzo distribuira u čitavom tijelu. Vežanje na bjelančevine plazme je otprilike 99 %.

Biotransformacija

Ibuprofen se u velikoj mjeri metabolizira u jetri (hidroksilacija, karboksilacija, konjugacija) u farmakološki neaktivne metabolite.

Eliminacija

Nakon metaboliziranja u jetri farmakološki neaktivni metaboliti u potpunosti se eliminiraju, uglavnom bubrežnim putem (90 %), ali i kroz žuč. Poluvijek eliminacije ibuprofena u zdravih dobrovoljaca, kao i u bolesnika koji pate od bolesti jetre ili bubrega, jest 1,8 do 3,5 sati.

Oštećenje bubrega

S obzirom da se ibuprofen i njegovi metaboliti eliminiraju prvenstveno bubrežnim putem, u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrega mogu se zabilježiti izmijenjena farmakokinetička svojstva lijeka. U bolesnika s oštećenjem bubrega zabilježeno je smanjeno vežanje na bjelančevine, povišene razine ukupnog ibuprofena i nevezanog (S)-ibuprofena u plazmi, više vrijednosti površine pod krivuljom (AUC) za (S)-ibuprofen i povećani enantiomerni omjeri AUC (S/R) u usporedbi sa zdravim pripadnicima kontrolne skupine. U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na dijalizi, srednja slobodna frakcija ibuprofena bila je oko 3 % u usporedbi s oko 1 % u zdravih dobrovoljaca. Teško oštećenje bubrežne funkcije može imati za posljedicu akumulaciju metabolita ibuprofena. Značaj tog učinka je nepoznat. Metabolite se može ukloniti hemodijalizom (vidjeti i dio 4.3.).

Oštećenje jetre

Uslijed alkoholne bolesti jetre s blagim do umjerenim oštećenjem jetre nije došlo do znatnih promjena farmakokinetičkih parametara. Bolest jetre može izmijeniti kinetiku raspodjele ibuprofena. U bolesnika s

cirozom i umjerenim oštećenjem jetre (rezultat prema ljestvici Child-Pugh: 6 – 10) zabilježeno je prosječno produljenje poluvijeka za 2 puta te je enantiomerni omjer AUC (S/R) bio znatno niži u usporedbi sa zdravim pripadnicima kontrolne skupine što ukazuje na smanjenje metaboličke inverzije (R)-ibuprofena u aktivni (S)-enantiomer (vidjeti i dio 4.3.).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama subkronična i kronična toksičnost ibuprofena zabilježena je uglavnom u obliku lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu. U ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* nisu zabilježeni klinički relevantni dokazi mutagenog potencijala ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nisu dokazani kancerogeni učinci ibuprofena. Ibuprofen je inhibirao ovulaciju u zečeva i doveo do poremećaja povezanih s implantacijom ploda u različitim životinjskih vrsta (zec, štakor, miš). Eksperimentalna ispitivanja na štakorima i zečevima pokazala su da ibuprofen prolazi kroz placentalnu barijeru. Nakon primjene doza toksičnih po majku, u potomstvu štakora zabilježena je povećana incidencija malformacija (defekti međukomorne pregrade).

Djelatna tvar ibuprofen može predstavljati rizik za vodeni okoliš, osobito za ribe.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrijev benzoat (E211)

Citratna kiselina, bezvodna (E330)

Natrijev citrat (E331)

Saharinnatrij (E954)

Natrijev klorid

Hipromeloza (tip 2910) (E464)

Ksantanska guma

Maltitol, tekući (E965)

Glicerol (99,8 %) (E422)

Aroma jagode (koja sadrži tvari identične prirodnoj aromi, aromatične pripravke, kukuruzni maltodekstrin, trietilcitrat (E-1505), propilenglikol (E-1520) i benzilni alkohol)

Pročišćena voda

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne zamrzavati.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Tiskano kartonsko pakiranje koje sadrži jednodozne vrećice s 5 ml oralne suspenzije ibuprofena i uputu o lijeku. Vrećice su izrađene od višeslojnog materijala: polietilentereftalata (PET) / aluminijska / polietilentereftalata (PET) / polietilena (PE).

Svako kartonsko pakiranje sadrži 12 ili 20 vrećica.

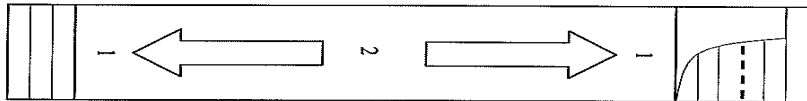
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Protrljajte vrećicu prije otvaranja:

Ovaj lijek je suspenzija. Prije primjene treba ga homogenizirati na način prikazan na slici u nastavku:



1 – Opetovano prstima pritišćite vrh i dno vrećice.

2 – Pritišćite od vrha prema dnu i obrnuto najmanje 30 sekundi.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jadran Galenski laboratorij d.d.,
Svilno 20, 51000 Rijeka,
Hrvatska

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

HR-H-095392703

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26. rujna 2017./10. listopad 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.01.2024.