

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

NEOFEN COMBO 200 mg/500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna 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 do gotovo bijele, ovalne filmom obložene tablete, dimenzija 19,7 mm × 9,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za kratkotrajno ublažavanje blage do umjerene boli povezane s migrenom, glavoboljom, bolovima u leđima, menstrualnim bolovima, zuboboljom, reumatskim i mišićnim bolovima, bolovima zbog neupalnog artritisa, kao i za simptome prehlade i gripe, grlobolju i vrućicu. Ovaj je lijek posebno prikladan za bol koja zahtijeva jaču analgeziju nego s pojedinačnim ibuprofenom ili paracetamolom. NEOFEN COMBO je indiciran kod odraslih starijih od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za kratkotrajnu primjenu.

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

Bolesnik se treba savjetovati s liječnikom ako simptomi traju ili se pogoršaju ili ako je lijek potrebno uzimati dulje od 3 dana.

Odrasli: Jedna tableta uzima se do tri puta dnevno s vodom. Razmak između doza treba biti najmanje šest sati.

Ako jedna tableta ne kontrolira simptome, mogu se uzeti najviše dvije tablete do tri puta dnevno.

Razmak između doza treba biti najmanje šest sati.

Ne uzimati više od šest tableta (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena) tijekom 24 sata.

Kako bi se smanjile nuspojave, bolesnici trebaju uzimati NEOFEN COMBO s hranom.

Starije osobe: Nije potrebna posebna prilagodba doziranja (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe imaju povećan rizik od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se NSAIL (nesteroidni protuupalni lijek) smatra potrebnim, treba se koristiti najmanja učinkovita doza u najkraćem mogućem trajanju. Bolesnika treba redovito pratiti zbog gastrointestinalnog krvarenja tijekom terapije NSAIL lijekovima.

Pedijatrijska populacija: NEOFEN COMBO je kontraindiciran u djece mlađe od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Ovaj lijek je kontraindiciran za primjenu:

- u bolesnika s poznatom reakcijom preosjetljivosti na djelatne tvari ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1
- u bolesnika s reakcijama preosjetljivosti u anamnezi (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)
- u bolesnika s postojećom, ili u anamnezi, gastrointestinalnom ulceracijom/perforacijom ili krvarenjem uključujući one povezane s terapijom NSAIL lijekovima (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika s poremećajima koagulacije
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre, teškim zatajenjem bubrega ili teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4.)
- istodobno s drugim NSAIL lijekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2) i dozama acetilsalicilatne kiseline iznad 75 mg dnevno - povećani rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- istodobno s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol - povećani rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće zbog rizika od preranog zatvaranja fetalnog duktusa arteriozusa s mogućom plućnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.6)
- u bolesnika mlađih od 18 godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opasnost predoziranja paracetamolom veća je u bolesnika s necirotičnom alkoholnom bolešću jetre. U slučaju predoziranja potrebno je odmah potražiti savjet liječnika, čak i ako se bolesnik osjeća dobro, zbog rizika odgođenog, ozbiljnog oštećenja jetre.

Nuspojave mogu se umanjiti primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku) i ukoliko bolesnici uzimaju lijek s hranom (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 je povećana učestalost nuspojava na NSAIL, posebno krvarenja u probavnom sustavu i perforacija koje mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2).

Oprez je potreban u bolesnika s određenim stanjima:

- Respiratorni poremećaji:

U bolesnika koji boluju od ili s poviješću bronhalne astme ili alergijske bolesti, zabilježeno je da NSAIL mogu dovesti do pogoršanja bronhospazma.

- Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega i jetre:

Primjena NSAIL lijekova može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi što može dovesti do zatajenja bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom su oni s poremećenom funkcijom bubrega, srčanim zatajivanjem, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike te stariji bolesnici. U ovih bolesnika treba nadzirati bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.3).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Odgovarajući nadzor i savjet potreban je u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom kongestivnom zatajivanju srca, budući da je pri primjeni NSAIL lijekova zabilježeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajivanjem srca (NYHA stupanj II-III), utvrđenom ishemijskom bolešću 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).

- Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu:

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, koji mogu imati i smrtni ishod, prijavljeni su za sve NSAIL lijekove i mogući su bilo kada tijekom njihove primjene, mogu se javiti s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim događajima probavnog sustava.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu je povećan s većim dozama NSAIL lijekova u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o vrijedu, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija, (vidjeti dio 4.3) i u starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti terapiju s najnižom mogućom dozom. Kod ovih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodna terapija acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti u nastavku i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Bolesnici kod kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na bolesti probavnog sustava (osobito starije osobe), trebaju prijaviti svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

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

Ukoliko tijekom primjene lijekova koji sadrže ibuprofen dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba prekinuti.

NSAIL se moraju davati s oprezom prilikom primjene u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o oboljenjima probavnog sustava (ulcerozni kolitis ili Crohnova bolest) budući da je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8).

- *SLE i miješane bolesti vezivnog tkiva:*

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i miješanom bolešću vezivnog tkiva povećan je rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

- *Dermatološke reakcije:*

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, zabilježene su vrlo rijetko vezano s primjenom NSAIL lijekova (vidjeti dio 4.8). Izgleda da su bolesnici izloženi najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije, jer se one u većini slučajeva javljaju u prvom mjesecu terapije. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Ukoliko tijekom primjene dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili drugih znakova preosjetljivosti, primjenu ovog lijeka treba odmah prekinuti.

- *Smanjena plodnost kod žena:*

Upotreba ovog lijeka može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju zanijeti. Kod žena koje imaju poteškoće u začeću ili su podvrgnute pretragama zbog neplodnosti, potrebno je uzeti u obzir 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

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

NEOFEN COMBO (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže ibuprofen i ostali NSAIL lijekovi) kontraindiciran je u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

- Acetilsalicilatna kiselina: Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline se općenito ne preporučuje zbog potencijalno pojačanih nuspojava.
- Ostali NSAIL lijekovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.3).

NEOFEN COMBO (kao i sve druge lijekove koji sadrži paracetamol) treba koristiti s oprezom u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

- Kloramfenikol: Povećana koncentracija kloramfenikola u plazmi.
- Kolestiramin: Kolestiramin smanjuje brzinu apsorpcije paracetamola. Stoga se kolestiramin ne smije uzimati unutar jednog sata ako je potrebna maksimalna analgezija.
- Metoklopramid i domperidon: Metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola. Međutim, istodobnu primjenu nije potrebno izbjegavati.
- Varfarin: antikoagulacijski učinak varfarina i drugih kumarina može se pojačati dugotrajnom redovnom primjenom paracetamola uz povećan rizik od krvarenja; povremene doze nemaju značajan učinak.

NEOFEN COMBO (kao i sve druge lijekove koji sadrže ibuprofen i ostale NSAIL lijekove) treba koristiti s oprezom u kombinaciji sa sljedećim lijekovima:

- Antikoagulansi: NSAIL mogu pojačati učinke antikoagulansa, tj. varfarina.
- Antihipertenzivi (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II) i diuretici: NSAIL lijekovi mogu umanjiti učinak ovih lijekova. Istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II s

lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu u nekih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega) može uzrokovati daljnje pogoršanje funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je najčešće reverzibilno. Ove interakcije treba uzeti u obzir u bolesnika koji uzimaju koksib istodobno s ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Stoga, ove kombinacije treba koristiti oprezno, posebno u starijih bolesnika. Bolesnike treba adekvatno hidrirati te razmotriti praćenje funkcije bubrega nakon početka terapije i periodički tijekom terapije. Diuretici mogu povećati rizik nefrotoksičnosti NSAIL lijekova.

- Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina: 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: NSAIL lijekovi mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razinu glikozida u plazmi.
- Ciklosporin: Povećan rizik nefrotoksičnosti.
- Kortikosteroidi: Povećan rizik nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Diuretici: smanjeni diuretski učinak. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL lijekova.
- Litij: Smanjena eliminacija litija.
- Metotreksat: Smanjena eliminacija metotreksata.
- Mifepriston: NSAIL lijekove ne treba koristiti 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak.
- Kinolonski antibiotici: Ispitivanja na životinjama pokazala su da NSAIL lijekovi mogu povećati rizik konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik razvoja konvulzija.
- Takrolimus: Kada se NSAIL lijekovi uzimaju istodobno s takrolimusom povećana je mogućnost pojave nefrotoksičnosti.
- Zidovudin: Kada se zidovudin primjenjuje s NSAIL lijekovima postoji povećani rizik hematološke toksičnosti. Dokazano je da u HIV-pozitivnih bolesnika s hemofilijom uzimanje ibuprofena sa zidovudinom dovodi do povećanog rizika nastanka hemartroza i hematoma.
- 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).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva primjene ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksne kombinacije na trudnicama.

- **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 najmanjoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

- **Ibuprofen**

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili na razvoj embrija/ploda. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na mogućnost povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i

gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan s manje od 1% na približno 1,5%. Vjeruje se da se rizik povećava s povećanjem doze i vremenom trajanja terapije. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanom smrtnošću zametka prije i poslije implantacije i povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, u životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena lijeka NEOFEN COMBO može uzrokovati oligohidramnij 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 tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, NEOFEN COMBO smije davati samo ako je to neophodno. Ukoliko se NEOFEN COMBO koristi kod žena koje planiraju začće ili tijekom prvog ili drugog tromjesečja trudnoće, treba koristiti najmanju učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Antenatalno praćenje oligohidramnija i konstrikcije duktusa arteriozusa potrebno je uzeti u obzir nakon izlaganja lijeku NEOFEN COMBO tijekom nekoliko dana, počevši od 20. tjedna trudnoće nadalje. Ako se pronađe oligohidramnij ili konstrikcija duktusa arteriozusa, potrebno je prekinuti liječenje lijekom NEOFEN COMBO.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerana konstrikcija/zatvaranje duktusa arteriozusa i plućna hipertenzija)
- disfunkciji bubrega, koja može progredirati u zatajenje bubrega s oligohidramnijem (vidjeti gore);

majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja svojim antiagregacijskim učinkom koji se može pojaviti čak pri primjeni vrlo niskih doza (vidjeti dio 4.3)
- inhibiciji kontrakcija uterusa čime može odgoditi sam porod ili produljiti njegovo trajanje.

Stoga je primjena lijeka NEOFEN COMBO kontraindicirana tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Slijedom prethodno navedenog, treba izbjegavati upotrebu ovog lijeka u prvih šest mjeseci trudnoće, dok je njegova primjena u posljednja tri mjeseca trudnoće kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti u vrlo malim količinama (0,0008% majčine doze) mogu prijeći u majčino mlijeko. Nisu poznati štetni učinci za dojenčad.

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali u klinički neznčajnoj količini. Prema dostupnim objavljenim podacima dojenje nije kontraindicirano.

S obzirom na navedeno nije nužno prekidati dojenje za kratkotrajno liječenje preporučenom dozom ovog lijeka.

Plodnost

Vidjeti dio 4.4 vezano uz plodnost u žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAIL lijekova moguće su nuspojave poput omaglice, omamljenosti, umora i smetnji vida. Ako bolesnici osjete utjecaj lijeka, ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja s ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksnom kombinacijom nisu ukazala na ostale nuspojave osim onih koje se odnose samo na ibuprofen ili paracetamol.

Sljedeća tablica navodi nuspojave temeljene na farmakovigilancijskim podacima, koje su iskusili bolesnici pri uzimanju samog ibuprofena ili samog paracetamola tijekom kratkotrajne i dugotrajne primjene.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko (<1/10000)	Poremećaji hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski čirevi u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjeno krvarenje, modrice i krvarenje iz nosa.
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko (<1/10000)	Prijavljene su reakcije preosjetljivosti ¹ . One se mogu sastojati od nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije. Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ili teški šok).
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko (<1/10000)	Konfuzija, depresija i halucinacije.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Glavobolja i omaglica.
	Vrlo rijetko (<1/10000)	Parestezija, optički neuritis i somnolencija. Zabilježeni su pojedinačni slučajevi aseptičnog meningitisa u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (poput sistemskog eritemskog lupusa i miješane bolesti vezivnog tkiva) tijekom liječenja ibuprofenom, sa simptomima poput: ukočenog vrata, glavobolje, mučnine, povraćanje, vrućice ili dezorijentacije (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji oka	Vrlo rijetko (<1/10000)	Smetnje vida.
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko (<1/10000)	Tinitus i vrtoglavica.
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko (<1/10000)	Edemi, hipertenzija i zatajivanje srca prijavljeni su za vrijeme primjene NSAIL 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).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko (<1/10000)	Respiratorna reaktivnost uključujući: astmu, egzacerbaciju astme, bronhospazam i dispneju.
Poremećaji probavnog sustava	Često (≥1/100 do <1/10)	Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, osjećaj nelagode u želucu i povraćanje.
	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Flatulencija i zatvor. Peptički ulkus, perforacija ili krvarenje probavnog sustava, sa simptomima melene i hematemeze, ponekad smrtonosni, pogotovo kod starijih osoba (vidjeti dio 4.4). Ulcerativni stomatitis i egzacerbacija ulceroznog kolitisa i

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Crohnove bolesti prijavljeni su nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.4). Rjeđe je zabilježen gastritis i prijavljen pankreatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko (<1/10000)	Poremećena jetrena funkcija, hepatitis i žutica. Paracetamol u prekomjernoj dozi može uzrokovati akutno zatajenje jetre, zatajenje jetre, nekrozu jetre i oštećenje jetre (vidjeti dio 4.9).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Različiti osipi na koži uključujući svrbež i urtikariju. Angioedem i oticanje lica.
	Vrlo rijetko (<1/10000)	Hiperhidroza, purpura i preosjetljivost na svjetlost. Eksfolijativne dermatoze. Bulozne reakcije uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.
	Nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka)	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS) i akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko (<1/10000)	Nefrotoksičnost u raznim oblicima, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno i kronično zatajenje bubrega.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko (<1/10000)	Umor i malaksalost.
Pretrage	Često (≥1/100 do <1/10)	Povišena alanin aminotransferaza, povišena gamaglutamiltransferaza i abnormalni nalazi jetrenih funkcija uz paracetamol. Povišen kreatinin u krvi i povišena ureja u krvi.
	Manje često (≥1/1000 do <1/100)	Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza, povišena kreatin fosfokinaza, povišen kreatinin u krvi, sniženi hemoglobin i povišeni broj trombocita.

¹ Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije, (b) aktivnosti respiratornih puteva, npr. astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različite kožne reakcije, uključujući pruritus, urtikariju, angioedem i rjeđe eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu i *erythema multiforma*).

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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

- Paracetamol

Oštećenje jetre moguće je u odraslih koji su uzeli 10 g (ekvivalent 20 tableta) ili više paracetamola. Unošenje 5 g (ekvivalent 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako bolesnik ima jedan ili više čimbenika rizika niže navedenih:

a) dugotrajno uzima karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampicin, gospinu travu ili druge lijekove koji induciraju jetrene enzime.

b) redovito konzumira alkohol u količinama većim od preporučenih.

c) vjerojatno ima nedostatak glutaciona, npr. poremećaj prehrane, cističnu fibrozu, infekciju HIV-om, ako gladauje ili ako ima kaheksiju.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u trbuhu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola, kad testovi jetrene funkcije postanu abnormalni. Mogu nastupiti nepravilnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema, pa i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom koje nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljena je pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Liječenje

Liječenje predoziranja paracetamolom potrebno je provesti što hitnije. Unatoč izostanku značajnih ranih simptoma, bolesnika se mora odmah uputiti u bolnicu radi hitnog zbrinjavanja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu i povraćanje, i ne moraju odražavati težinu predoziranja niti rizik od oštećenja organa. Zbrinjavanje mora biti u skladu s važećim smjernicama za liječenje.

Potrebno je razmotriti davanje aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar 1 sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi potrebno je odrediti 4 sata nakon uzimanja doze, ili kasnije (ranije izmjerene koncentracije nisu pouzdane).

Terapija N-acetilcisteinom može se dati do 24 sata nakon uzimanja paracetamola, no maksimalni se terapijski učinak postiže u vremenu do 8 sati nakon uzimanja paracetamola. Učinkovitost antidota vrlo brzo pada s vremenom proteklom od ingestije.

Ako je potrebno, bolesniku se može dati intravenski N-acetilcistein, prema propisanoj shemi doziranja. Ako nema poteškoća s povraćanjem, oralno primijenjeni metionin također je učinkovit i može biti prikladna alternativa u područjima udaljenima od bolnice.

Bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije koji se jave više od 24 sata nakon predoziranja treba zbrinuti u skladu s važećim smjernicama.

- Ibuprofen

Doze veće od 400 mg/kg u djece mogu uzrokovati simptome predoziranja. Kod odraslih nije tako očita reakcija na veće doze.

Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi 1,5 – 3 sata.

Simptomi

Kod većine je bolesnika uzimanje prekomjerne doze nekog od NSAIL lijekova praćeno relativno blagim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, bol u epigastriju, a rjeđe proljev. Moguća je pojava tinitusa, glavobolje i krvarenja iz probavnog trakta. Teža otrovanja lijekovima iz skupine NSAIL praćena su toksičnim učincima na središnji živčani sustav koji se manifestiraju pojavom omamljenosti, ponekad ekscitiranosti i dezorijentacije ili kome. Ponekad može doći do razvoja konvulzija. Prilikom težeg predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza te produljeno protrombinsko vrijeme/INR, vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutnog zatajenja bubrega i oštećenja jetre ako je istodobno prisutna dehidracija. U bolesnika s astmom može doći do pogoršanja astme.

Liječenje

Liječenje je simptomatsko i suportivno, a uključuje održavanje prohodnosti dišnih puteva, praćenje srčane akcije i vitalnih funkcija. Unutar sat vremena nakon ingestije potencijalno toksične doze potrebno je razmotriti primjenu aktivnog ugljena. U slučaju pojave učestalih i prolongiranih konvulzija, bolesniku treba dati diazepam ili lorazepam intravenski. Bronhodilatatori u slučaju pojave astme.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Protuupalni i antireumatski lijekovi, nesteroidni lijekovi; derivati propionske kiseline, ibuprofen kombinacije.

ATK oznaka: M01AE51

Mehanizam djelovanja

Farmakološko djelovanje ibuprofena i paracetamola se razlikuje u mjestu i načinu djelovanja. Ovi komplementarni načini djelovanja su sinergistički što rezultira većom antinocicepcijom i antipirezom od samih pojedinih aktivnih tvari.

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) za koji je na konvencionalnim životinjskim eksperimentalnim modelima upale dokazano da djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina. Prostaglandini senzibiliziraju nociceptivne aferentne živčane završetke na posrednike upale poput bradikinina. Ibuprofen, dakle, izaziva analgetski učinak perifernom inhibicijom izoenzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) s posljedičnim smanjenjem senzibilizacije nociceptivnih živčanih završetaka. Pokazalo se, također, da ibuprofen inhibira induciranu migraciju leukocita u upaljena područja. Ibuprofen ima izraženo djelovanje unutar leđne moždine, dijelom uslijed inhibicije COX enzima. Antipiretički učinak ibuprofen postiže središnjom inhibicijom prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. U ljudi ibuprofen smanjuje upalnu bol, oteklinu i vrućicu.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. U jednoj je studiji zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije u potpunosti definiran; međutim postoje značajni dokazi koji podupiru hipotezu o središnjem antinociceptivnom učinku. Razne biokemijske studije ukazuju na inhibiciju aktivnosti središnje COX 2. Paracetamol također može potaknuti aktivnost silaznih putova 5-hidroksitriptamina (serotonina) koji inhibiraju prijenos nociceptivnog signala u leđnoj moždini. Postoje dokazi da je paracetamol vrlo slab inhibitor perifernih COX 1 i 2 izoenzima.

Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija posebno je prikladna za bol koja zahtijeva jače ublažavanje boli od pojedinačnog 400 mg ibuprofena ili pojedinačnog 1000 mg paracetamola te brže ublažavanje boli od ibuprofena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja s kombinacijom u kojoj se kao model akutne boli koristila postoperativna zubobolja. Ispitivanja su pokazala:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija učinkovitije ublažava bol od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).
- Trajanje analgezije bilo je značajno dulje za ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksnu kombinaciju (8,4 sata) u usporedbi s 500 mg paracetamola (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg paracetamola (5,2 sata, $p < 0,0001$).
- Globalna procjena ispitivanih lijekova od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 88.0% ocijenilo lijek kao "dobar", "vrlo dobar" ili "odličan" u ublažavanju boli. Fiksna

kombinacija pokazala se 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 učinkovitije ublažava bol od kombinacije paracetamol 1000 mg/kodeinfosfat 30 mg ($p = 0,0001$), i pokazala se ne-inferiorna kombinaciji ibuprofen 400 mg/kodeinfosfat 25,6 mg.

Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija ima brzi početak djelovanja s "potvrđenim vidljivim ublažavanjem boli" postignutim u medijanu od 15,6 minuta (1 tableta) ili 18,3 minuta (2 tablete), što je brže od 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, $p = 0,0001$). "Značajno ublažavanje boli" za ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksnu kombinaciju postignuto je u medijanu od 39,3 minute (1 tableta) ili 44,6 minuta (2 tablete), što je značajno brže od 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, $p < 0,05$).

Ostala randomizirana, dvostruko slijepa placebo kontrolirana ispitivanja provedena su s kombinacijom koristeći kao model akutne boli postoperativnu zubobolju. Ispitivanja su pokazala da:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija učinkovitije ublažava bol od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofena ($p < 0,05$)
- Trajanje analgezije bilo je značajno duže za ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksnu kombinaciju (9,1 sat) u usporedbi s 500 mg paracetamola (4 sata) ili 1000 mg paracetamola (5,2 sata)
- Globalna evaluacija ispitivanih lijekova od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 93,2% ocijenilo lijek kao "dobar", "vrlo dobar" ili "izvrstan" u ublažavanju boli. Fiksna kombinacija pokazala se značajno bolja od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).

Drugo randomizirano, dvostruko slijepo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je s ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg fiksnom kombinacijom u liječenju kronične boli u koljenu. Istraživanje je pokazalo da:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija učinkovitije ublažavana bol od 1000 mg paracetamola u kratkotrajnom ($p < 0,01$) i dugotrajnom liječenju ($p < 0,01$)
- Globalna procjena lijeka od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva gdje je 60,2% ocijenilo lijek kao "dobar" ili "izvrstan" dugotrajni tretman bolnog koljena. Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija bila je značajno bolja od 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg fiksna kombinacija učinkovitije ublažava bol od kombinacije paracetamol/kodeinfosfat 1000 mg/30 mg ($p < 0,0001$) i kombinacije ibuprofen/kodeinfosfat 400 mg/25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

- **Ibuprofen**

Ibuprofen se dobro apsorbira iz probavnog sustava i opsežno veže uz proteine plazme. Ibuprofen prolazi u sinovijalnu tekućinu. Koncentracija ibuprofena u plazmi nakon primjene fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg mjerljiva je od 5. minute, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 1-2 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Kada se ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija uzima s hranom, koncentracija ibuprofena u plazmi je snižena i odgođena za prosječno 25 minuta, ali ukupni opseg apsorpcije je jednak.

- **Paracetamol**

Paracetamol se brzo apsorbira iz probavnog sustava. Zanimljivo se vezuje za proteine plazme pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je to ovisno o dozi. Koncentracija paracetamola u plazmi nakon primjene fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg mjerljiva je od 5. minute, a maksimalna koncentracija u plazmi postiže se za 0,5-0,67 sati nakon uzimanja na prazan želudac. Kada se ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fiksna kombinacija uzima s hranom, koncentracija paracetamola u plazmi je snižena i odgođena za prosječno 55 minuta, ali ukupni opseg apsorpcije je jednak.

Biotransformacija i eliminacija

- **Ibuprofen**

Ibuprofen se brzo metabolizira u jetri u dva glavna metabolita, s primarnim izlučivanjem putem bubrega, bilo kao takav ili kao glavni konjugat, zajedno s zanemarivom količinom nepromijenjenog ibuprofena. Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 2 sata. U ograničenim ispitivanjima, ibuprofen je određen u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama. U starijih bolesnika nisu primijećene razlike u farmakokinetičkom profilu.

- **Paracetamol**

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje u urinu uglavnom u obliku konjugata glukuronida i sulfata, s približno 10% u obliku konjugata glutatona. Manje od 5% se izlučuje nepromijenjeno. Poluvrijeme eliminacije iznosi otprilike 3 sata.

Sporedni hidroksilirani metabolit, koji se uglavnom stvara u vrlo malim količinama putem oksidaza miješanih funkcija u jetri i detoksificiran konjugacijom s glutationom iz jetre, može se nakupiti nakon predoziranja paracetamolom i uzrokovati oštećenje jetre.

Nisu primijećene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola u starijih osoba.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola nakon primjene ibuprofen 200 mg /paracetamol 500 mg fiksna kombinacija ne mijenjaju se ako se uzimaju u kombinaciji kao pojedinačna ili ponovljena doza.

NEOFEN COMBO je formuliran tehnologijom koja istodobno oslobađa ibuprofen i paracetamol, tako da djelatne tvari imaju kombinirani učinak.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki profil sigurnosti ibuprofena i paracetamola utvrđen je u eksperimentima na životinjama, te temeljem velikog kliničkog iskustva u ljudi. Nema dodatnih pretkliničkih podataka vezanih uz propisivača, a da već nisu uključeni u neko od poglavlja ovog Sažetka opisa svojstava lijeka.

Paracetamol

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

krospovidon, vrsta A (E1202)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

povidon K-30 (E1201)

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

talk (E553b)
stearatna kiselina

Ovojnica tablete:

poli(vinilni alkohol) (E1203)
talk (E553b)
makrogol 3350 (E1521)
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru ili PVC/PVDC//Al perforiranom blisteru s jediničnom dozom.

20 filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru ili PVC/PVDC//Al perforiranom blisteru s jediničnom dozom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-029004268

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.02.2020.

Datum posljednje obnove odobrenja: /

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07.12.2022.