

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

NEOFEN / НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија
ibuprofen

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Пет милилитри перорална суспензија содржи 100 mg ибупрофен.

Експципиенси со познат ефект:

15 ml перорална суспензија содржи 1,111 mmol (25,55 mg) натриум.

За целокупниот состав на експципиенсите видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорална суспензија.

Бела суспензија со вкус на passion fruit и на портокал.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

НЕОФЕН пероралната суспензија е наменета за примена кај деца постари од 3 месеци, односно со телесна маса поголема од 5 килограми. Овој лек можат да го користат и возрасни, особено во случаи кога од која било причина (на пример, тешкотии при голтање) не можат да земаат таблети.

НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија е наменета за:

- **намалување на зголемената телесна температура**

- како резултат на обична настинка и грип
- како реакција на примена вакцина

- **ублажување на благи до средно силни болки од различно потекло**

- болки од обична настинка и грип
- главоболка
- болка од повреди (исчашување, шинување)
- болка во забите, болка при нинување на забите
- менструална болка и болка кај предменструален синдром (примарна дисменореа)



- болки од ревматско потекло.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија е наменета за краткотрајна примена.

Несаканите дејства можат да се минимизираат со примена на најмалата ефикасна доза во тек на најкраток период потребен за контрола на симптомите (видете го поглавјето 4.4.)

НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија вообичаено се зема на секои 6-8 часа во дози наведени за деца и возрасни, а временскиот интервал меѓу поединечните дози не смее да биде помал од 4 часа.

Деца од 3 месеци до 12 години

Болка и температура: Препорачаната дневна доза на ибупрофен изнесува 20-30 mg/kg телесна маса, поделено во повеќе поединечни дози.

При одредувањето на дозата на НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија што му се дава на дете, потребно е да се води сметка за телесната маса на детето.

Препорачана шема на дозирање на НЕОФЕН суспензија кај деца од 3 месеци до 12 години			
Возраст на детето (месеци/години)	Телесна маса на детето (kg)	Доза на НЕОФЕН суспензија* (ml)	Поединечна доза на ибупрофен (mg)
3-6 мес.	> 5	2,5 ml	50
6-11 мес.	6-8	2,5 – 3,75 ml	50-75
1-2 год.	9-10	2,5 – 3,75 ml	50-75
2-3 год.	11-16	3,75 – 5 ml	75-100
4-5 год.	17-21	5 – 6,25 ml	100-125
6-8 год.	22-27	6,25 – 7,5 ml	125-150
9-10 год.	28-32	7,5 – 10 ml	150-200
11-12 год.	33-43	10 – 15 ml	200-300

*НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија се зема 3-4 пати на ден, додека кај доенчиња од 3-12 месеци се применува 3 пати на ден.

Потребно е да се побара совет од лекар кај деца на возраст од 3-5 месеци во случај ако симптомите се влошат односно не подоцна од 24 часа ако симптомите не се повлечат.

Ако кај деца со навршени 6 месеци до 12 години, лекот треба да се зема 3 дена, односно ако симптомите се влошат, потребно е да се побара совет од лекар.

Поствакцинална температура: Доколку по вакцина се појави температура, може да се примени соодветна доза на ибупрофен, која според потреба може да се повтори по 6 часа. Доколку по тоа температурата и понатака е изразена, потребно е да се побара совет од

лекар.

Возрасни и деца постари од 12 години

Препорачана доза е 10 ml суспензија (200 mg) на секои 4-6 часа. Во одредени случаи може да се земат 20 ml суспензија (400 mg) одеднаш. Не се препорачува примена без надзор од лекар на повеќе од 60 ml перорална суспензија (1200 mg) во текот на 24 часа.

Дозволено траење на примената на НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија без совет од лекар кај возрасни болни е 3 дена во случај на температура и 5 дена во случај на болки.

Ако кај деца постари од 12 години, вклучувајќи и адолесценти, лекот треба да се зема 3 дена, односно ако симптомите се влошат, потребно е да се побара совет од лекар.

Постари лица

Постарите лица имаат зголемен ризик од сериозни последици заради појава на несакани реакции (првенствено гастроинтестинално крвање). Овие реакции можат да се намалат со примена на најмала ефикасна доза во текот на најкратко можно време.

Начин на примена

Пред употреба, содржината на шишенцето треба силно да се протресе приближно 20-30 секунди заради ресуспензија.

Со стоене може да дојде до згуснување на суспензијата, што не влијае врз својствата на лекот.

Се препорачува лекот да се зема со оброк или со доста течности, за да се намали можноста за појава на пречки во дигестивниот систем.

За полесно и поточно одмерување на поединечната доза на НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија се користи приложениот градуиран шприц за уста.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија не смее да се примени:

- во случај на преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиентите наведени во поглавјето 6.1.
- кај болни кои по примена на ацетилсалицилна киселина или на други нестероидни антивоспалителни лекови имале реакција на преосетливост (на пример, астма, ринитис, ангиоедем, уртикарија)
- кај болни со активен пептички улкус или крвање, односно со анамнеза на рецидивен пептички улкус/крвање (две или повеќе докажани епизоди на улцерација или крвање)
- кај болни со позитивен анамнестички податок за поранешно крвање или перфорација во дигестивниот систем поврзано со терапија со лекови од групата на нестероидни антивоспалителни лекови
- кај болни со тешко затајување на срцето (NYHA степен IV), инсуфициенција на бубрезите и/или на црниот дроб (видете го поглавјето 4.4.)
- во последното тримесечје на бременоста (видете го поглавјето 4.6.).

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА



Несаканите ефекти можат да се намалат со примена на најмала ефикасна доза во текот на најкратко можно време.

Во случај на појава на алергиска реакција при примена на НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија треба да се прекине примената на лекот и да се преземат соодветни мерки.

Дигестивен систем

Крвавења, улцерации и перфорации во дигестивниот систем (од кои некои можат да имаат и смртни последици) можни се во било кое време во текот на примената на нестероидни противовоспалителни лекови, со или без предупредувачки симптоми и без оглед на поранешните анамnestички податоци, а докажани се за сите лекови од групата на NSAR.

Кај болни кај кои постојат анамnestички податоци за улкус (особено со развој на компликации како што се крвавења или перфорации) (видете го поглавјето 4.3.) и кај постари болни, ризикот од крвавења, улцерации или перфорации во дигестивниот систем се зголемува со зголемувањето на дозата на нестероидните противовоспалителни лекови. Таквите болни би требало да ја започнат терапијата со најниска можна доза.

Кај претходно наведените болни, како и кај болни на кои им е неопходна терапија со ацетилсалицилна киселина во ниска доза или со други лекови кои можат да го зголемат ризикот од несакани дејства во дигестивниот систем (видете во продолжение и поглавјето 4.5.), потребно е да се разгледа комбинирана терапија со заштитни лекови (на пример, со инхибитори на протонската пумпа).

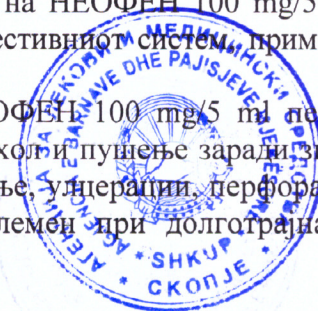
Болни кај кои постојат анамnestички податоци кои би упатувале на токсично дејство на лековите врз дигестивниот систем (особено постари лица), потребно е да се предупредат дека треба да го информираат лекарот за секој невообичаен абдоминален симптом (особено крвавење од дигестивниот систем), посебно на почетокот на лекувањето.

Потребна е претпазливост кај болни кај кои истовремено се применуваат други лекови кои можат да го зголемат ризикот од појава на улкус или крвавења, како што се оралните кортикостероиди, антикоагулансите (на пример, варфарин), селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот или антитромботиците (на пример, ацетилсалицилна киселина) (видете го поглавјето 4.5.).

Потребна е претпазливост кај болни кај кои постојат податоци од анамнезата за болести на дигестивниот систем (улцерозен колитис, Кронава болест), затоа што е можна егзацербација на болеста (видете го поглавјето 4.8.).

Доколку во текот на примената на НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија дојде до крвавење или улцерации во дигестивниот систем, примената на лекот треба веднаш да се прекине.

Во текот на примената на НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија треба да се избегнува консумирање на алкохол и пушење заради зголемен ризик од несакани дејства на дигестивниот систем (крвавење, улцерации, перфорации). Ризикот од несакани дејства на дигестивниот систем е зголемен при долгогодишна примена на поголеми дози на ибупрофен.



Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти

Потребна е претпазливост кај болни кај кои постојат податоци од анамнезата за хипертензија и/или затајување на срцето затоа што при примената на нестероидни антивоспалителни лекови е забележано задржување на течностите и настанување на едем.

Клиничките испитувања упатуваат на тоа дека примената на ибупрофен, особено во високи дози (2400 mg/ден), може да биде поврзана со благо зголемен ризик од артериски тромботски настани (на пример, инфаркт на миокардот или мозочен удар). Генерално, епидемиолошките испитувања не упатуваат на тоа дека ибупрофенот во ниска доза (на пр. ≤ 1200 mg/ден) би бил поврзан со зголемен ризик од артериски тромботски настани.

Болните со неконтролирана хипертензија, конгестивно затајување на срцето (NYHA II-III), утврдена исхемиска болест на срцето, болест на периферните артерии и/или цереброваскуларна болест смеат да се лекуваат со ибупрофен само по внимателно разгледување на состојбата, со избегнување на давање на високи дози (2400 mg/ден).

Темелно разгледување на состојбата исто така е потребно пред започнување на долготрајно лекување на болни со фактори на ризик за кардиоваскуларни настани (на пример, хипертензија, хиперлипидемија, шеќерна болест, пушење), особено ако се потребни високи дози на ибупрофен (2400 mg/ден).

Болни со нарушена функција на бубрезите

Бидејќи ибупрофенот претежно се излачува преку бубрезите, болни со тешко нарушување на функцијата на бубрезите треба редовно да се контролираат и по потреба да се намали дозата, за да се избегне насобирање на лекот. Кај болни со намален проток на крв во бубрезите (болни со намалена функција на бубрезите, на срцето и на црниот дроб, болни кои земаат диуретици, постари лица), постои зголемен ризик од несакани дејства на бубрезите затоа што ибупрофенот може да го намали создавањето на простагландини кои помагаат при одржувањето на прокрвавеноста на бубрезите.

Болни со нарушена функција на црниот дроб

Ибупрофенот може да предизвика холестатска форма на оштетување на црниот дроб или минлива хепатотоксичност, почесто кај болни со цироза на црниот дроб или со претходно оштетување на црниот дроб (видете ги поглавјата 4.3. и 4.8.).

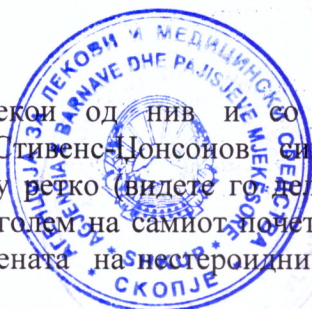
Респираторен систем

Кај болни со астма постои можност примената на НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија да индуцира напад на астма, особено кај болни кај кои по примената на некој од нестероидните антивоспалителни лекови се јави бронхоспазма, ангиоедем, уртикарија или ринитис (вкрстена преосетливост).

Дерматолошки систем

Тешки кожни реакции

Сериозни кожни реакции, некои од нив и со смртни последици, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза, забележани се многу ретко (видете го делот 4.8.). Се чини дека ризикот од појавата на овие реакции е најголем на самиот почеток на терапијата и тоа најчесто во текот на првиот месец од примената на нестероидни антивоспалителни антиревматици.



Пријавена е акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) поврзана со лекување со лекови кои содржат ибупрофен. Примената на лекот треба веднаш да се прекине при прва појава на знаци и симптоми на тешки кожни реакции, како исипување на кожата, мукозни лезии или други знаци на преосетливост.

Системски еритемски лупус и мешана болест на сврзното ткиво

При примена на ибупрофен забележани се и случаи на асептичен менингитис. Болни кои боледуваат од системски еритемски лупус, како и оние со мешана болест на сврзното ткиво, имаат зголемен ризик од асептичен менингитис и затоа е потребна претпазливост (видете го поглавјето 4.8.).

Оштетување на плодноста кај жените

Постојат податоци кои укажуваат на тоа дека лековите кои ја инхибираат циклооксигеназата/синтезата на простагландините можат, заради дејството врз овулацијата, да ја намалат фертилната способност кај жените. Ова дејство е реверзибилно и престанува по прекинувањето на примената на лекот.

Оштетување на видот

Кај болни кои се долготрајно лекувани со ибупрофен можат да се јават пречки со видот (намалена острина на видот, скотоми, намалена способност за разликување на бои) и затоа се препорачува повремено да се направи офталмолошка контрола.

Други NSAR лекови

Потребно е да се избегнува истовремена примена на НЕОФЕН 100 mg/5 ml пероралната суспензија со други нестероидни антивоспалителни лекови, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата-2.

Прикривање на симптомите на основните инфекции

НЕОФЕН пероралната суспензија може да ги прикрие симптомите на инфекција, што може да го одложи почетокот на соодветното лекување и на тој начин да доведе до влошување на инфекцијата. Ова е забележано кај надвор од болничко стекната бактериско воспаление на белите дробови и бактериски компликации поврзани со варичела. Кога НЕОФЕН пероралната суспензија се употребува за ублажување на температура или болка поврзана со инфекција, се препорачува следење на инфекцијата. Во надвор од болнички услови, пациентот треба да се обрати кај лекар ако симптомите продолжат или се влошат

Постари лица

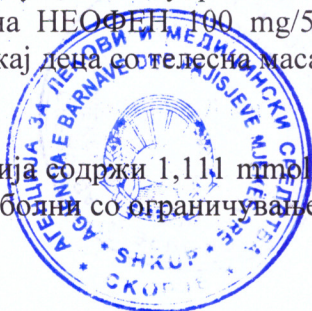
Кај постарите лица постои зголемена зачестеност на несакани дејства, особено крвавења и перфорации во дигестивниот систем, кои можат да имаат смртни последици.

Педијатриска популација

Постои зголемен ризик од оштетување на бубрезите кај дехидрирани деца и адолесценти. Не се препорачува примена на НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална суспензија кај деца помлади од 3 месеци, односно кај деца со телесна маса помала од 5 килограми.

Експисиенс со познат ефект:

НЕОФЕН пероралната суспензија содржи 1,111 mmol (или 25,55 mg) натриум во 15 ml. За тоа треба да се води сметка кај болни со ограничување на внесувањето на натриум.



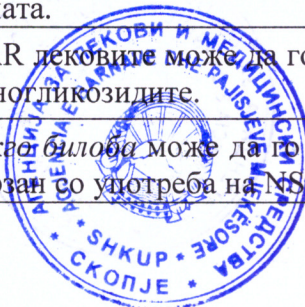
4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Примената на ибупрофен треба да се избегнува во комбинација со:	
Ацетилсалицилна киселина	Истовремена примена на ибупрофен и ацетилсалицилна киселина главно не се препорачува заради поголема можност од појава на несакани дејства (видете го поглавјето 4.4.). Експерименталните податоци покажуваат дека ибупрофенот може компетитивно да го инхибира ефектот на ниската доза на ацетилсалицилната киселина врз агрегацијата на тромбоцитите, ако двата лека се земаат истовремено. Иако постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци во клиничката пракса, можноста дека редовната, долготрајна примена на ибупрофен можеби ќе го намали кардиопротективниот ефект на ниските дози на ацетилсалицилната киселина не може да се исклучи. Се смета дека при повремена употреба на ибупрофен клинички значаен ефект не е веројатен (видете го поглавјето 5.1.).
Други лекови од групата на нестероидни антивоспалителни лекови, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназата-2	Потребно е да се избегнува истовремена примена на два или повеќе нестероидни антивоспалителни лекови затоа што е можно зголемување на ризикот од несакани реакции (видете го поглавјето 4.4.).

Претпазливост е потребна при примената на ибупрофенот во следните комбинации:	
Кортикостероиди:	Зголемен ризик од улцерации и крвавења во дигестивниот систем (видете го поглавјето 4.4.).
Антихипертензивни (АСЕ инхибитори и антагонисти на ангиотензин II), бета-блокатори, диуретици	NSAR можат да го намалат ефектот на овие лекови. Диуретиците можат да го зголемат ризикот од нефротоксичност на NSAR. Истовремената примена на АСЕ инхибитори или на антагонисти на ангиотензин II со лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата кај некои болни со ослабена функција на бубрезите (на пр. дехидрирани болни или постари болни со ослабена функција на бубрезите) може да предизвика понатамошно влошување на функцијата на бубрезите, вклучувајќи и можно акутно затајување на бубрезите кое најчесто е реверзибилно. Затоа, овие комбинации треба да се користат претпазливо, особено кај постари болни.

	Болните треба да бидат советувани да внесуваат доволна количина на течности и мора да се разгледа повремено следење на вредноста на показателите на бубрежната функција во периодот по започнувањето на комбинираното лекување. Истовремената примена на ибупрофен и диуретици кои го штедат калиумот или на ACE инхибитори може да резултира со хиперкалиемија. Неопходно е внимателно следење на нивото на калиум.
Орални антикоагуланси (варфарин)	NSAR можат да го зголемат ризикот од крвање при истовремена примена со антикоагуланси, како што е варфарин (видете го поглавјето 4.4.), и заради тоа може да се применуваат истовремено само под контрола на лекар.
Антиромботици и селективни инхибитори повторното преземање серотонинот	Зголемен е ризикот од крвање од дигестивниот систем, но и од интракранијално крвање, при истовремена примена со NSAR (видете го поглавјето 4.4.).
Срцеви гликозиди	NSAR можат да го влошат затајувањето на срцето, да ја намалат гломеруларната филтрација и да го зголемат нивото на срцевите гликозиди (на пр. дигоксин) во плазмата. Се препорачува следење на серумските нивоа на дигоксинот.
Литиум	Истовремената примена на ибупрофен и литиум може да доведе до токсичност на литиумот. Потребна е проверка на нивото на литиум во серумот, приспособување на дозата на литиум, како и надзор над болниот заради можна појава на симптоми на токсичност на литиумот.
Метотрексат	NSAR може да го намалат клиренсот на метотрексат и да доведат до токсичност на метотрексатот (леукопенија, тромбоцитопенија, анемија, нефротоксичност, улцерација на слузницата). Ризикот е зголемен кај болни со намалена функција на бубрезите. Општо земено, NSAR не треба да се применуваат во рамките на 10 дена од денот на примената на високи дози на метотрексат. Исто така треба да се земе во предвид можниот ризик од интеракции при примена на ниски дози на метотрексат, особено кај болни со оштетена функција на бубрезите. Доколку истовремената примена е неопходна, потребно е внимателно да се следат евентуалните знаци на токсичност.
Циклоспорин,	Можно е зголемување на ризикот од нефротоксичност

<i>такролимус</i>		кога NSAR се применуваат истовремено со овие лекови, особено кај дехидрирани болни. Потребно е следење на функцијата на бубрезите.
<i>Мифепристон</i>		Теоретски може да се случи намалување на ефикасноста на лекот заради антипростагландинското дејство на NSAR, вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина. Ограничените податоци покажуваат дека истовремената примена на NSAR на денот на примената на простагландин не влијае негативно врз ефектите на мифепристонот или простагландинот врз ширењето и отворањето на цервиксот и контрактилноста на утерусот и не го намалува клиничкиот ефект врз медицинскиот прекин на бременоста.
<i>Зидовудин</i>		Кога зидовудинот се применува со NSAR постои ризик од хематолошка токсичност. Докажано е дека кај HIV-позитивните болни со хемофилија употребата на ибупрофен со зидовудин доведува до зголемен ризик од настанување на хемартрози и хематоми.
<i>Кинолонски антибиотици</i>		Испитувањата кај животни покажале дека NSAR можат да го зголемат ризикот од конвулзии поврзани со кинолонските антибиотици. Болни кои употребуваат NSAR и кинолонски антибиотици можат да имаат зголемен ризик од развој на конвулзии.
<i>CYP2C9 инхибитори</i>		Истовремената примена на ибупрофен и на инхибитори на CYP2C9 може значајно да ја зголеми изложеноста на ибупрофен (CYP2C9 супстрат). Потребно е да се разгледа намалување на дозата на ибупрофен кога истовремено се дава потентен инхибитор на CYP2C9, особено кога се даваат високи дози на ибупрофен заедно со вориконазол или флуконазол.
<i>Деривати на сулфонилуреа</i>	на	NSAR можат да го зголемат ефектот на лековите кои содржат деривати на сулфонилуреа. Забележани се ретки случаи на хипогликемија кај болни кои се лекувани со сулфонилуреа и добиле ибупрофен. Во случај на истовремено лекување се препорачува следење на нивото на глукозата во крвта.
<i>Холестирамин</i>		Истовремената примена на ибупрофен и холестирамин може да ја намали апсорпцијата на ибупрофенот од дигестивниот систем. Клиничката важност на ова не е позната.
<i>Аминогликозиди</i>		NSAR лековите може да го намалуваат излучувањето на аминокликозидите.
<i>Билни препарати</i>		Гинкаго билоба може да го зголеми ризикот од крвавење поврзан со употреба на NSAR.



Алкохол	Треба да се избегнува примена на ибупрофен кај хронични алкохоличари (14 до 20 пијалоци седмично или повеќе) заради зголемен ризик од значајни несакани дејства на гастроинтестиналниот систем, вклучувајќи и крвање.
Фенитоин	Истовремената примена на ибупрофен може да ги зголеми серумските концентрации на фенитоинските лекови.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Инхибицијата на синтезата на простагландините може штетно да влијае врз бременоста и/или врз развојот на ембрионот/плодот. Податоците од епидемиолошките испитувања покажуваат зголемен ризик од абортус, кардијални малформации и гастрошиза по примена на инхибитори на синтезата на простагландините во раната бременост.

Апсолутниот ризик од кардиоваскуларни малформации е зголемен од помалку од 1% на 1,5%. Се верува дека ризикот се зголемува со зголемување на дозата и со траењето на терапијата.

Кај животните, примената на инхибиторите на синтезата на простагландините резултирала со зголемување на смртноста на ембрионот пред и по имплантација и со зголемена ембрио-фетална смртност. Понатака, кај животни кои примале инхибитори на синтезата на простагландините во текот на периодот на органогенезата, забележана е зголемена зачестеност на различни малформации, вклучувајќи и кардиоваскуларни.

Во текот на првото и второто тримесечје од бременоста, ибупрофен не смее да се применува освен ако е тоа неопходно. Доколку ибупрофенот се користи кај жени кои планираат забременување или во текот на првото и второто тримесечје од бременоста, мора да се користи најниска ефикасна доза во тек на најкратко можно време.

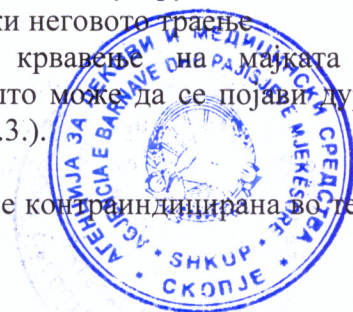
Во третото тримесечје од бременоста примената на ибупрофен е контраиндицирана затоа што инхибицијата на синтезата на простагландините може да доведе до:

- кардиопулмонална токсичност (со прерано затворање на дуктус артериозус и со можна последична трајна белодробна хипертензија на новороденчето)
- дисфункција на бубрезите која може да прогредира до затајување на бубрезите со олигохидрамнион.

Исто така, употребен пред породување, ибупрофенот може да предизвика:

- инхибиција на контракциите на утерусот со што може да се одложи самото породување и да се продолжи неговото траење
- зголемена склоност кон крвање на мајката и на новороденчето заради антиагрегациониот ефект, што може да се појави дури при примена на многу ниски дози (видете го поглавјето 4.3.).

Затоа примената на ибупрофен е контраиндицирана во текот на последното тримесечје на бременоста.



Доење

Ограничениот број на студии кои се на располагање покажуваат дека ибупрофенот се излачува во мајчиното млеко во многу мали концентрации, па веројатноста за несакани дејства кај доенчињата кои се хранат со мајчино млеко е многу мала. Сепак, не се препорачува употреба на ибупрофен кај доилки.

Плодност

Постојат докази дека примената на лекови кои ја инхибираат циклооксигеногенезата/синтезата на простагландините може да влијае врз плодноста на жените со ефект врз овулацијата. Оваа појава се повлекува по прекилот на употребата на лекот (видете го поглавјето 4.4.). Примената на ибупрофен не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат.

4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Не се очекува употребата на ибупрофен, во пропишана доза и со препорачано траење на лекувањето, да влијае врз способноста за управување со возила и машини. При поголеми дози на ибупрофен може да се развојат несакани дејства кои го зафаќаат централниот нервен систем, како замор и вртоглавица, што може да ја ослаби способноста на реагирање и активно учество при возење или ракување со машини. Тоа во поголема мерка важи при комбинација со алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1000$)

Многу ретко ($< 1/10\,000$)

Непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на имунолошкиот систем	Помалку често	Реакции на преосетливост ¹ Уртикарија и пруритус.
	Многу ретко	Тешки реакции на преосетливост. Симптомите може да бидат отекување на лицето, јазикот и грлото, диспнеа, тахикардија, хипотензија (анафилаксија, ангиоедем и тежок шок). Влошување на астмата и бронхоспазмата.
	Непознато	Реакции на респираторниот систем кои вклучуваат и астма.
Нарушувања на дигестивниот систем	Помалку често	Болки во стомакот, мачнина, диспепсија.
	Ретко	Пролив, надуеност, затвор и повраќање.

	Многу ретко	Чир на желудникот, перфорации или крвавење од дигестивниот систем, мелена, хематемеза, понекогаш со смртен резултат, особено кај постари болни. Улцерозен стоматитис, гастритис. Влошување на колитисот и на Кроновата болест (видете го поглавјето 4.4.).
Нарушувања на нервниот систем	Помалку често	Главоболка.
	Многу ретко	Асептичен менингитис ²
Нарушувања на очите	Непознато	Пречки со видот (намалена острина на видот, скотомии, намалена способност за разликување на бои).
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Многу ретко	Акутно затајување на бубрезите, папиларна некроза, особено во текот на долготрајна примена поврзана со зголемување на нивото на уреа во крвта и со едеми.
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката	Многу ретко	Нарушувања на функцијата на црниот дроб.
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Многу ретко	Хематопоезиски нарушувања (анемија, леукопенија, тромбоцитопенија, панцитопенија, агранулоцитоза). Први знаци се зголемена телесна температура, болка во грлото, површински улкуси во устата, симптоми слични на грип, тешка исцрпеност, необјаснето крвавење и создавање на модринки.
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Помалку често	Различни исипувања на кожата.
	Многу ретко	Може да се појават тешки форми на кожни реакции како булозни реакции вклучувајќи и Стивенс-Џонсонов синдром, <i>erythema multiforme</i> и токсична епидермална некролиза.
	Непознато	Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), реакција на фотосензитивност.
Срцеви нарушувања	Непознато	Едеми и затајување на срцето.



Васкуларни нарушувања	Непознато	Хипертензија. Клиничките испитувања упатуваат на тоа дека примената на ибупрофен, особено во високи дози (2400 mg/ден), може да биде поврзана со благо зголемен ризик од артериски тромботски настани (на пример, инфаркт на миокардот или мозочен удар) (видете го поглавјето 4.4.).
Испитувања	Многу ретко	Намалено ниво на хемоглобин.

¹По примена на ибупрофен забележани се реакции на преосетливост. Тие можат да вклучат:

- а) неспецифични алергиски реакции и анафилаксија
- б) реакции на респираторниот систем, на пр. астма, влошување на астмата, бронхоспазма или диспнеа
- в) различни реакции на кожата, вклучувајќи различни видови на исипување, пруритус, уртикарија, пурпура, ангиоедем и поретки ексфолијативни и булозни дерматози (вклучувајќи токсична епидермална некролиза, Стивенс-Џонсонов синдром и мултиформен еритем).

²Патогениот механизам на асептичен менингитис предизвикан од лекот не е целосно разјаснет. Меѓутоа, достапните податоци во врска со асептичниот менингитис поврзан со примената на лекови од групата NSAR укажуваат на реакција на преосетливост (заради временската поврзаност со внесувањето на лекот и исчезнувањето на симптомите по прекилот на терапијата). За време на примената на ибупрофен кај болни со автоимуни болести (како системски еритемски лупус, мешани болести на сврзното ткиво) забележани се симптоми на асептичен менингитис со вкочанетост на вратот, главоболка, мачнина, повраќање, зголемена телесна температура или дезориентација (видете го поглавјето 4.4.).

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Искуствата од клиничката примена покажуваат дека повеќето случаи на предозирање поминуваат асимптоматски.

Во пријавените случаи на предозирање најчесто се опишуваат симптоми на блага токсичност кои вклучуваат болка во абдоменот, мачнина, повраќање, летаргија, сонливост, главоболка, тинитус и атаксија. Поретко се јавуваат умерени или потешки симптоми како што се апнеа (посебно кај мали деца), кома, конвулзии, акутно затајување



на бубрезите, хипотензија и хипотермија. При сериозно предозирање може да се појави метаболна ацидоза.

Лекување на предозирањето

Нема специфичен антидот, па индицирана е супортивна терапија која при акутно предозирање подразбира: празнење на желудникот предизвикано со повраќање или со промивање (иако 1 час по ингестијата може да се најде многу малку ибупрофен во желудникот), корекција на серумските електролити, како и вообичаени мерки за одржување на нормалните функции на организмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: нестероидни антивоспалителни и антиревматски лекови; деривати на пропионската киселина.

АТС ознака: M01AE01

Механизам на дејство

Ибупрофенот е нестероиден антивоспалителен лек со аналгетско и антипиретско дејство. Начинот на дејствување веројатно е посредуван со инхибиција на активноста на ензимите на циклооксигеназата, со последично намалување на синтезата на прекурсорите на простагландините и тромбоксаните од арахидонската киселина.

Се претпоставува дека во активноста на овие лекови се вклучени и други механизми, како што се инхибиција на липооксигеназата, ослободување на лизосомските ензими и агрегација на неутрофилите.

Антипиретично дејство на ибупрофенот

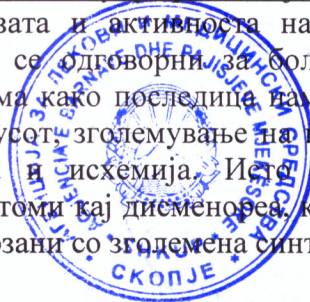
Веројатно дејствува врз центарот за регулација на температурата во хипоталамусот, каде што ја намалува активноста на простагландините. Доаѓа до периферна вазодилатација, се зголемува протокот на крвта низ кожата и потењето, што доведува до намалување на телесната температура.

Аналгетско дејство на ибупрофенот

Ибупрофенот го блокира создавањето на болни импулси со периферно дејство кое вклучува намалување на активноста на простагландините и, веројатно, инхибиција на синтезата и/или на дејството на други супстанции кои ги надразнуваат рецепторите за болка со механичка или хемиска стимулација.

Механизам на дејство на ибупрофенот кај дисменореа

Ја инхибира синтезата и активноста на интраутерините простагландини (за кои се претпоставува дека се одговорни за болката и за другите тешкотии кај примарната дисменореа), што има како последица намалување на контрактилноста на утерусот и на притисокот во утерусот, зголемување на перфузијата на утерусот, со што се отстранува болката од спазма и исхемија. Исто така, ибупрофенот може да олесни некои екстраутерини симптоми кај дисменореа, како што се: главоболка, мачнина и повраќање, а можат да бидат поврзани со зголемена синтеза на простагландините.



Антивоспалително дејство на ибупрофенот

Се претпоставува дека дејствува врз ткивото зафатено со воспаление каде што ја намалува активноста на простагландините и ја инхибира синтезата и/или дејството на другите локални медијатори на воспалителниот одговор. Освен тоа, веројатно ја инхибира миграцијата на леукоцитите, отпуштањето и/или дејството на лизосомските ензими и дејствува врз другите клеточни и имунолошки процеси во мезенхимот и во сврзното ткиво.

Експерименталните податоци упатуваат на тоа дека ибупрофенот може компетитивно да го инхибира ефектот на ниската доза на ацетилсалицилната киселина врз агрегацијата на тромбоцитите, ако двата лека се земаат истовремено. Одредени испитувања на фармакодинамиката покажуваат дека е забележано намалено дејство на ацетилсалицилната киселина врз создавањето на тромбоксаните или врз агрегацијата на тромбоцитите кога еднакратна доза на ибупрофен од 400 mg се зема во рамките на 8 часа пред, или во рамките на 30 минути по примената на ацетилсалицилна киселина со моментално ослободување (81 mg). Иако постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци во клиничката пракса, можноста дека редовната, долготрајна примена на ибупрофен можеби ќе го намали кардиопротективниот ефект на ниските дози на ацетилсалицилната киселина не може да се исклучи. Се смета дека при повремена употреба на ибупрофен клинички значаен ефект не е веројатен (видете го поглавјето 4.5.).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ибупрофенот по пероралната примена брзо се апсорбира и тоа повеќе од 80% од применетата доза. Најголема концентрација во плазмата се постигнува по еден час. Доколку се зема со храна, максималните концентрации во плазмата се нешто помали (до 30%), додека вкупната апсорпција на ибупрофенот е непроменета. Студиите за биорасположивост, исто така, покажаа дека апсорпцијата на ибупрофенот не се менува ако лекот се применува заедно со антациди кои содржат алуминиум-хидроксид и магнезиум-хидроксид.

При примена на доза до 10 mg/kg постои поврзаност помеѓу количината на применетиот лек и степенот на намалување на температурата, кој е најголем 2-4 часа по примената.

Дистрибуција

Повеќе од 99% од ибупрофенот во циркулацијата е поврзан со белковините во плазмата. Привидниот волумен на распределба изнесува $0,15 \pm 0,02$ l/kg.

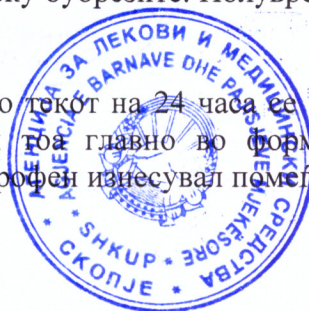
Биотрансформација

Ибупрофенот брзо се разградува во црниот дроб преку цитохром P 450, претежно CYP2C9, во два примарни инактивни метаболити, 2-хидроксиибупрофен и 3-карбоксиибупрофен. Се излачува преку бубрежите. Полувремето на елиминација изнесува 1,8 - 2 часа.

Елиминација

Со испитувањата е докажано дека во текот на 24 часа се излачува во урината околу 45-79% од оралната доза на лекот и тоа главно во форма на метаболити. Уделот на слободниот и на конјугираниот ибупрофен изнесувал помеѓу 1 и 14%.

Посебни популации



Педијатриска популација

Системската изложеност на ибупрофен по терапевтско дозирање приспособено кон телесната маса (5 mg/kg до 10 mg/kg телесна маса) кај деца на возраст од 1 година и постари, изгледа слична како онаа како кај возрасни.

Децата од 3 месеци до 2,5 години имаат поголем волумен на дистрибуција (l/kg) и клиренс (l/kg/h) на ибупрофенот отколку деца постари од 2,5 до 12 години.

Болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со благо оштетување на функцијата на бубрезите во плазмата е забележано зголемување на (S)-ибупрофенот, повисоки AUC вредности на (S)-ибупрофенот и зголемен сооднос на енантиомерскиот AUC (S/R) во споредба со здравата контрола.

Кај болни со завршен стадиум на болеста на бубрезите кои се на дијализа, средната слободна фракција на ибупрофен била околу 3% во споредба со 1% кај здрави доброволци. Тешко оштетување на функцијата на бубрезите може да резултира со акумулација на метаболитите на ибупрофенот. Значењето на овој ефект е непознат. Метаболитите можат да се отстранат со хемодијализа (видете ги поглавјата 4.3. и 4.4.).

Болни со оштетена функција на црниот дроб

Алкохолната болест на црниот дроб со благо до умерено оштетување на функцијата на црниот дроб не резултирала со значително променети фармакокинетски параметри.

Кај болни со цироза со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh индекс 6-10), кои се лекувани со рацемичен ибупрофен, во просек е забележано продолжување на полуживотот за 2 пати и соодносот на енантиомерскиот AUC (S/R) бил значително понизок во споредба со здравата контрола, што упатува на намалување на метаболната инверзија на (R)-ибупрофенот во активен (S)-енантиомер (видете ги поглавјата 4.3. и 4.4.).

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Субхроничната и хроничната токсичност на ибупрофенот во текот на испитувањата кај животни се манифестирала главно во форма на лезии и улкуси во дигестивниот систем. Испитувањата *in vitro* и *in vivo* не дале клинички значајни докази за мутагениот потенцијал на ибупрофенот. Во текот на испитувањата со стаорци и глвци не се најдени докази за канцерогено дејство на ибупрофенот.

Ибупрофенот ја инхибирал овулацијата кај зајаци и ја ослабил имплантацијата кај разни животински видови (зајаци, стаорци, глвци). Експерименталните испитувања покажале дека ибупрофенот поминува низ плацентата. По примена на дози кои предизвикуваат токсичност кај мајката, се зголемила инциденцијата на малформации (вентрикуларни септални дефекти) кај потомството.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Кармелоза-натриум
Целулоза, микрокристална и кармелоза-натриум
Симетикон емулзија (30 процентна)
Сахарин натриум
Натриум-цикламат
Динатриум-едетат
Натриум-бензоат
Полисорбат 60
Глицерол
Арома на портокал
Арома passion fruit
Цитратна киселина хидрат
Вода, прочистена.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

2 години.

Рокот на употреба по првото отворање е 6 месеци, ако производот се чува на температура под 25°C.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25°C. Да не се чува во фрижидер или во фрижидер за длабоко замрзнување.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

100 ml перорална суспензија во кафеаво стаклено шишенце со полиетиленски безбедносен затворац.

Сирупот се дозира со помош на приложениот шприц за уста (шприцот за уста е градуиран на 1 ml, 1,25 ml, 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 3,75 ml, 4 ml и 5 ml).

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С. Македонија

застапник на производителот Белупо, лекови и косметика д.д.

Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска



8. **БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална супспензија: 11-4857/5
 9. **ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**
НЕОФЕН 100 mg/5 ml перорална супспензија: 29.08.2018
 10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јуни, 2021 година.
-

Лекот е наменет за лекување на деца со телесна маса помеѓу 6 и 12 kg (приближна возраст од 3 месеци до 2 години).

