

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lekofusin, 200 mg/500 mg, film tableta

INN: ibuprofen/paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg ibuprofena i 500 mg paracetamola.

Za spisak pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do skoro-bela, ovalna film tableta, dimenzija 19,7 mm x 9,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Za privremeno ublažavanje blagih do umerenih bolova povezanih sa glavoboljom, migrenom, bolovima u leđima, menstrualnim bolovima, zuboboljom, reumatskim bolovima i bolovima u mišićima, bolovima usled lakših oblika artritisa, simptomima prehlade i gripa, bolovima u grlu i groznicom (povišenom temperaturom). Ovaj proizvod je posebno pogodan za bolove koji zahtevaju jaču analgeziju od samog ibuprofena ili paracetamola.

Lek Lekofusin je indikovano za odrasle osobe od 18 godina i starije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Samo za kratkotrajnu upotrebu (ne duže od 3 dana).

Lek je namenjen za oralnu primenu.

Najnižu efikasnu dozu treba koristiti u najkraćem trajanju potrebnom za olakšanje simptoma (videti odeljak 4.4). Pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ako simptomi potraju ili se pogoršaju ili ako je proizvod potrebno koristiti duže od 3 dana.

Ovaj lek je za kratkotrajnu upotrebu i ne preporučuje se upotreba duže od 3 dana.

Odrasli: jednu tabletu popiti najviše do tri puta na dan, sa vodom. Interval između dve pojedinačne doze treba da bude najmanje šest sati.

Ako jedna tableta ne dovede do ublažavanja simptoma, maksimalno se može uzeti po dve tablete, tri puta na dan. Interval između dve pojedinačne doze treba da bude najmanje šest sati.

Maksimalna doza je 6 tableta (1200 mg ibuprofena, 3000 mg paracetamola) u periodu od 24 sata.

Da bi se minimizirala neželjena dejstva, preporučuje se upotreba leka Lekofusin uz obrok.

Starije osobe: Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.4).

Stariji pacijenti imaju veći rizik od posledica neželjenih dejstava. Ako je neophodna upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), potrebno je koristiti najnižu efektivnu dozu tokom najkraćeg mogućeg perioda. Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja prilikom upotrebe NSAIL.

Pedijatrijska populacija

Ne sme se upotrebljavati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lek je kontraindikovao:

- Kod pacijenata preosetljivih na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1
- Kod pacijenata sa reakcijama preosetljivosti u istoriji bolesti (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija) povezanih sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova iz grupe NSAIL
- Kod pacijenata sa gastrointestinalnim ulceracijama/perforacijama ili krvarenjem, uključujući i ono koje je povezano sa primenom bilo kog leka iz grupe NSAIL, ili postojanje navedenih stanja u istoriji bolesti (videti odeljak 4.4)
- Kod pacijenata sa poremećajem koagulacije
- Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije srca (NYHA klasifikacija, klasa IV) (videti odeljak 4.4)
- Istovremena primena drugih lekova iz grupe NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore COX-2 i acetilsalicilnu kiselinu u dozi većoj od 75 mg dnevno - povećan rizik za nastajanje neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5)
- Istovremena primena sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol – povećan rizik za nastajanje ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5)
- Tokom poslednjeg trimestra trudnoće zbog rizika od preranog zatvaranja fetalnog *ductus arteriosus* sa mogućom plućnom hipertenzijom (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Samo za kratkotrajnu upotrebu (ne duže od 3 dana).

Paracetamol:

Preporučuje se oprez u primeni paracetamola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Rizik za predoziranje paracetamolom je veći kod pacijenata sa necirotičnim alkoholnim oboljenjem jetre. Lek Lekofusin ne treba uzimati sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol. U slučaju predoziranja potrebno je potražiti hitan medicinski savet, čak i kada se pacijent oseća dobro, zbog rizika od odloženog ozbiljnog oštećenja jetre (videti odeljak 4.9).

Savetuje se oprez ako se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze (HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, neuhranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam), kao i kod pacijenata koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući merenje 5-oksoprolina u urinu.

Ibuprofen:

Neželjena dejstva se mogu minimizirati upotrebom najniže efektivne doze tokom najkraćeg mogućeg perioda koji je potreban za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2, i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku) i uzimanjem leka sa hranom (videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti:

Kod starijih pacijenata postoji povećana učestalost neželjenih dejstava na lekove iz grupe NSAIL, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforacija, koja može biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

Neophodan je oprez kod pacijenata sa sledećim stanjima:

- *Respiratorni poremećaji:*

Kod pacijenata koji boluju od, ili u istoriji bolesti imaju bronhijalnu astmu ili alergijsku bolest, lekovi iz grupe NSAIL mogu da dovedu do bronhospazma.

- *Sistemska eritematski lupus (SLE) i mešovito oboljenje vezivnog tkiva:*

Kod pacijenata sa SLE i mešovitim oboljenjem vezivnog tkiva, može postojati povećan rizik za nastanak aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8)

- *Oštećenje funkcije bubrega, jetre i kardiovaskularne funkcije:*

Primena lekova iz grupe NSAIL može izazvati dozno zavisno smanjenje formiranja prostaglandina i dovesti do renalne insuficijencije. Povišeni rizik od ove reakcije postoji kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i srca, disfunkcijom jetre, pacijenata koji uzimaju diuretike i starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata treba da se prati bubrežna funkcija. Lečenje treba prekinuti kod onih pacijenata koji razviju tešku bubrežnu insuficijenciju (videti odeljak 4.3).

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata koji pokazuju znake pogoršanja funkcije jetre.

Lečenje treba prekinuti kod onih pacijenata koji razviju tešku insuficijenciju jetre (videti odeljak 4.3).

Bubrežna tubularna acidoza i hipokalemija mogu se javiti nakon akutnog predoziranja i kod pacijenata koji su dugo uzimali proizvode ibuprofena u visokim dozama (obično duže od 4 nedelje), uključujući doze koje prelaze preporučenu dnevnu dozu.

- *Uticaj na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem:*

Prijavljeni su slučajevi Kounis-ovog sindroma kod pacijenata lečenih lekom Lekofusin. Kounis-ov sindrom je definisan kao kardiovaskularni simptomi koji su posledica alergijske ili reakcije preosetljivosti povezane sa sužavanjem koronarnih arterija i potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u istoriji bolesti, potreban je redovan nadzor i pružanje saveta, jer su zabeleženi slučajevi zadržavanja tečnosti i edema povezanih sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da upotreba ibuprofena, naročito u visokim dozama (2400 mg dnevno) može biti povezana sa malim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Sveukupno, epidemiološke studije ne ukazuju na to da su niske doze ibuprofena (npr. ≤1200 mg dnevno) povezane sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), utvrđenim ishemijskim oboljenjem srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem treba da uzimaju ibuprofen samo nakon pažljive procene, dok visoke doze (2400 mg/dan) treba izbegavati. Neophodno je pažljivo razmatranje pre započinjanja dugoročne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

- *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:*

Gastrointestinalno (GI) krvarenje, ulceracije i perforacije, koji mogu dovesti do smrtnog ishoda, prijavljeni su za sve lekove iz grupe NSAIL u bilo kom periodu terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnog postojanja GI događaja u istoriji bolesti.

Rizik od GI krvarenja, ulceracija ili perforacija je veći sa povećanjem doze leka iz grupe NSAIL, kod pacijenata sa ulkusom u istoriji bolesti, naročito ako je praćeno komplikacijama kao što je krvarenje ili perforacija (videti odeljak 4.3) i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata potrebno je započeti terapiju najnižom mogućom dozom. Takođe, kod ovih pacijenata neophodno je razmotriti upotrebu protektivnih preparata (npr. mizoprostol ili inhibitori protonске pumpe), kao i kod pacijenata koji istovremeno uzimaju niske doze acetilsalicilne kiseline, ili druge lekove koji mogu povećati GI rizik (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa toksičnošću u istoriji GI bolesti, posebno stariji, treba da prijave bilo koji neuobičajen abdominalni simptom (naročito GI krvarenje) i to naročito na početku terapije.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik od nastanka ulceracija ili krvarenja, kao što su kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina ili antitrombotici kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Kada dođe do GI krvarenja ili ulceracija kod pacijenata koji primaju lekove koji sadrže ibuprofen, terapiju treba odmah prekinuti.

NSAIL treba davati sa oprezom pacijentima koji imaju u istoriji GI bolesti (ulcerozni kolitis, *Crohn*-ova bolest) s obzirom da se ova stanja mogu pogoršati (videti odeljak 4.8).

- *Ozbiljna kožna neželjena dejstva:*

Ozbiljna kožna neželjena dejstva, od kojih su neke bile životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, uključujući i ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), *DRESS* sindrom i akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGEP), prijavljene su u vezi sa primenom lekova iz grupe NSAIL (videti odeljak 4.8). Reakcije se u većini slučajeva ispoljavaju tokom prvog meseca terapije. Upotrebu leka Lekofusin treba prekinuti čim se pojave znaci i simptomi koji se dovode u vezu sa ibuprofenom i odmah je potrebno razmotriti primenu druge odgovarajuće terapije.

- *Negativan uticaj na fertilitet kod žena:*

Upotreba leka Lekofusin može poremetiti plodnost žene i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, treba razmotriti prekidanje terapije lekom Lekofusin.

Maskiranje simptoma već postojećih infekcija

Lek Lekofusin može da maskira simptome infekcija, što može dovesti do odloženog početka odgovarajućeg lečenja, a samim tim i do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je uočeno kod bakterijskih pneumonija i bakterijskih komplikacija varicele. Kada se lek Lekofusin primeni za groznicu ili olakšanje bola u vezi sa infekcijom, savetuje se praćenje infekcije. U ne-bolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom u slučaju da se simptomi ne povuku ili pogoršaju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Lekofusin (kao i bilo koji drugi lek koji sadrži paracetamol) je kontraindikovano u kombinaciji sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol usled povećanog rizika za nastanak ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.3).

Lek Lekofusin (kao i bilo koji drugi lek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) je kontraindikovano u kombinaciji sa:

- Acetilsalicilnom kiselinom: istovremena upotreba ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od nastanka neželjenih dejstava, osim ako je lekar preporučio niske doze acetilsalicilne kiseline (ne iznad 75 mg dnevno) (videti odeljak 4.4).
- Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira efekat niske doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se daju istovremeno. Iako postoje nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niske doze

acetilsalicilne kiseline. Smatra se da nema klinički relevantnog efekta pri povremenoj upotrebi ibuprofena (videti odeljak 5.1)

- Ostalim lekovima iz grupe NSAIL uključujući selektivne inhibitore COX-2 zbog povećanog rizika od nastanka neželjenih dejstava (videti odeljak 4.3).

Lek Lekofusin (kao i bilo koji drugi lek koji sadrži paracetamol) treba uzimati sa oprezom u kombinaciji sa:

Hloramfenikolom: povećava koncentraciju hloramfenikola u plazmi.

- Holestiraminom: Brzina resorpcije paracetamola se smanjuje pri upotrebi holestiramina. Stoga, holestiramin ne treba uzimati u roku od jednog sata, ukoliko je potrebna maksimalna analgezija.
- Metoklopramidom i domperidonom: Resorpcija paracetamola je povećana pod uticajem metoklopramida i domperidona. Ipak, ne treba izbegavati istovremenu upotrebu.
- Varfarinom: Antikoagulantno dejstvo varfarina i drugih kumarinskih derivata se može pojačati produženom redovnom upotrebom paracetamola sa povećanim rizikom od krvarenja; povremena upotreba nema značajno dejstvo.
- Treba biti oprezan kada se paracetamol koristi istovremeno sa flukloksacilinom jer je istovremeni unos povezan sa metaboličkom acidozom, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Lek Lekofusin (kao i bilo koji drugi lek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) treba uzimati sa oprezom u kombinaciji sa:

- Antikoagulansima: lekovi iz grupe NSAIL mogu pojačati dejstva antikoagulanasa, npr. varfarin (videti odeljak 4.4)
- Antihipertenzivima (ACE inhibitori i angiotenzin II antagonisti) i diuretici: lekovi iz grupe NSAIL mogu smanjiti delovanje ovih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom renalnom funkcijom (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa kompromitovanom renalnom funkcijom) istovremena upotreba ACE inhibitora ili angiotenzin II antagonista i lekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljeg oštećenja renalne funkcije, uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju, koja je obično reverzibilna. Ove interakcije treba razmotriti kod pacijenata koji istovremeno uzimaju koksib i ACE inhibitore ili angiotenzin II antagoniste. Stoga, kombinaciju treba primenjivati sa oprezom, naročito kod starijih. Pacijenti treba da budu adekvatno hidrirani i treba uzeti u obzir monitoring renalne funkcije nakon započinjanja istovremene terapije i nakon toga periodično. Diuretici mogu da povećaju rizik od nefrotoksičnosti lekova iz grupe NSAIL.
- Antiagregacionim lekovima i selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Acetilsalicilna kiselina: Eksperimentalni podaci ukazuju da konkomitetna upotreba sa ibuprofenom može kompetitivno da inhibira efekte niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita. Međutim, ovi podaci su ograničeni i ekstrapolacija ovih podataka na kliničke uslove nije dovoljno sigurna da bi se mogla isključiti mogućnost uticaja redovne primene ibuprofena na kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Što se tiče povremene primene ibuprofena, klinički relevantni efekti nisu utvrđeni (videti odeljak 5.1)
- Kardiotoničnim glikozidima: lekovi iz grupe NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i povećati koncentraciju kardiotoničnih glikozida u plazmi.
- Ciklosporinom: povećan rizik od nefrotoksičnosti.
- Kortikosteroidima: povećan rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Izonijazidom: toksičnost paracetamola može biti povećana.
- Litijumom: smanjena eliminacija litijuma.
- Lekovi koji indukuju enzime jetre: Lekovi koji indukuju ili regulišu mikrozomalne enzime jetre (citohrom p-450 izoenzim 2E1), kao što su antikonvulzivi (uključujući fenitoin, barbiturate, karbamazepin) i alkohol, mogu povećati hepatotoksični potencijal paracetamola.
- Metotreksatom: smanjena eliminacija metotreksata.
- Mifepristonom: lekove iz grupe NSAIL ne treba uzimati 8-12 dana nakon uzimanja mifepristona pošto mogu smanjiti dejstvo mifepristona.
- Hinolonskim antibioticima: istraživanja na životinjama ukazuju da lekovi iz grupe NSAIL mogu povećati rizik od konvulzija koje su povezane sa primenom hinolonskih antibiotika. Kod pacijenata koji koriste lekove iz grupe NSAIL i hinolone može doći do povećanog rizika od pojave konvulzija.

- Takrolimusom: moguć povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se lekovi iz grupe NSAIL uzimaju sa takrolimusom.
- Zidovudinom: povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se lekovi iz grupe NSAIL daju sa zidovudinom. Postoji dokaz o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV (+) hemofilicara koji istovremeno primaju zidovudin i ibuprofen.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva sa upotrebom leka Lekofusin tokom trudnoće.

Paracetamol

Epidemiološke studije u trudnoći kod ljudi nisu pokazale štetne efekte zbog upotrebe paracetamola u preporučenim dozama. Veliki broj podataka o trudnicama ne ukazuje ni na malformativnu, ni na feto/neonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije o neurorazvoju kod dece izložene paracetamolu in utero pokazuju neuverljive rezultate. Ako je klinički potrebno, paracetamol se može koristiti tokom trudnoće, ali treba ga koristiti u najnižoj efektivnoj dozi u najkraćem mogućem vremenu i najmanjoj mogućoj učestalosti.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati neželjeni uticaj na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja i srčanih malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularnu malformaciju je povećan sa manje od 1% do približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa dozom i dužinom terapije. Kod životinja, primena inhibitora sinteze prostaglandina je pokazano da deluje povećanim pre- i post-implantacionim gubitkom i embrio-fetalnom smrću. Dodatno, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne, je prijavljena kod životinja kojima su davani inhibitori sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, upotreba ibuprofena može izazvati oligohidramniozu koja dovodi do disfunkcije bubrega fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida. Pored toga, bilo je izveštaja o konstrikciji duktusa arteriozusa nakon terapije u drugom tromesečju, od čega se većina povukla nakon prestanka lečenja. Zbog toga, tokom prvog i drugog tromesečja trudnoće, ibuprofen ne treba primenjivati osim ako nije neophodno. Ako ibuprofen koristi žena prilikom pokušaja začeca ili tokom prvog i drugog tromesečja trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje lečenja što je moguće kraće. Antenatalni monitoring za oligohidramniozu i konstrikciju arterioznog duktusa treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu nekoliko dana od 20. nedelje gestacije nadalje. Ibuprofen treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnioza ili konstrikcija duktus arteriozusa.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu da izlože fetus:

- Kardiopulmonarnoj toksičnosti (sa preranim zatvaranjem ductus arteriosus-a i plućnom hipertenzijom)
- Renalnoj disfunkciji (videte u tekstu iznad), koja može dovesti do renalne insuficijencije sa oligohidramniozom;

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- Mogućem produženju vremena krvarenja, anti-agregacionom efektu koji može da se dogodi čak i pri malim dozama
- Inhibiciji kontrakcija materice što rezultuje odloženom ili produženom porođaju.

Posledično, ibuprofen je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videte odeljak 4.3).

Stoga, ako je moguće, treba izbegavati upotrebu leka Lekofusin u prvih šest meseci trudnoće i kontraindikovano je u poslednja tri meseca trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu proći u veoma malim količinama (0,0008% doze majke) u majčino mleko. Nisu poznati štetni efekti na novorođenčad.

Paracetamol se izlučuje u majčino mleko, ali ne u klinički značajnoj količini. Dostupni objavljeni podaci ne kontraindikuju dojenje.

Zbog toga nije neophodno prekidati dojenje radi kratkotrajnog lečenja preporučenom dozom leka Lekofusin.

Plodnost

Videti odeljak 4.4.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, pospanost, umor ili poremećaj vida mogu da se jave pri upotrebi lekova iz grupe NSAIL. Pacijenti kod kojih se jave ova neželjena dejstva ne treba da upravljaju vozilom ili da rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Klinička ispitivanja fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol nisu ukazala na druga neželjena dejstva osim onih koja su utvrđena za ibuprofen i paracetamol kada se primenjuju pojedinačno.

U tabeli u nastavku su navedena neželjena dejstva na osnovu podataka o farmakovigilanci, koja su se javljala kod pacijenata koji su uzimali samo ibuprofen ili samo paracetamol, kratkoročno ili dugoročno. Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma česoa ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremeno ($1/1000$, $< 1/100$), retko ($1/10\ 000$, $< 1/1000$), veoma retko ($1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U svakoj grupi prema učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu težine.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma retko	Hematopoetski poremećaji ¹
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Povremena	Reakcije preosteljivosti sa urtikarijom i pruritism ² .
	Veoma retko	Teške reakcije preosetljivosti. Simptomi uključuju: oticanje lica, jezika i larinksa, dispneju, tahikardiju, hipotenziju (anafilaksa, angioedem ili težak šok) ² .
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Veoma retko	Konfuzija, depresija, halucinacije
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Povremeno	Glavobolja i vrtoglavica
	Retko	Parestezija
	Veoma retko	Aseptični meningitis, optički neuritis i somnolencija.
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma retko	Poremećaji vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Veoma retko	Tinitus i vertigo
<i>Poremećaji srca</i>	Često	Edem
	Veoma retko	Poremećaj rada srca
	Nepoznata učestalost	Kounis-ov sindrom
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma retko	Hipertenzija ⁴
<i>Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma</i>	Veoma retko	Respiratorna reakcija uključujući: astmu, pogoršanje astme, brohno-spazam i dispneju ² .
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, dispepsija, mučnina, nelagodnost u stomaku ⁵

	Povremeno	Peptički ulcer, gastrointestinalne perforacije ili gastrointestinalne hemoragije, melena hematemeza ⁶ , ulceracije u ustima, egzacerbacija ulcerativnog kolitisa i Crohn-ove bolesti ⁷ , gastritis i prijavljen pankreatitis, flatulencija i konstipacija.
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Veoma retko	Abnormalne funkcije jetre, hepatitis i žutica ⁸
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Hiperhidroza
	Povremeno	Različiti tipovi osipa ²
	Veoma retko	Ozbiljne kožne neželjene reakcije (<i>Severe cutaneous adverse reactions, SCARs</i>) (uključujući eritemu multiforme, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu)
	Nepoznata učestalost	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGEP), reakcije fotosenzitivnosti
<i>Metabolički i poremećaji u ishrani</i>	Nepoznata učestalost	Smanjen apetit, Hipokalemija*
<i>Renalni i urinarni poremećaji</i>	Veoma retko	Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući i intersticijalni nefritis, nefrotički sindrom i akutnu i hroničnu insuficijenciju bubrega ⁹ .
	Nepoznata učestalost	Ureterične kolike, disurija Renalna tubularna acidoza*
<i>Opšti poremećaji i stanja na mestu primene</i>	Veoma retko	Umor i malaksalost
<i>Ispitivanja</i>	Često	Povišene koncentracije alanin aminotransferaze, povišene koncentracije gama-glutamilttransferaze i abnormalni funkcionalni testovi jetre sa paracetamolom. Povišene koncentracije kreatinina u krvi, povišene koncentracije uree u krvi.
	Povremeno	Povišene koncentracije aspartat aminotransferaze, povišene koncentracije alkalne fosfataze u krvi, povišene koncentracije kreatinin fosfokinaze u krvi, povišene koncentracije kreatinina

		u krvi, smanjena koncentracija hemoglobina i povišen broj trombocita.
--	--	---

¹Agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija.

Prvi znaci su: groznica, bol u grlu, površinski ulceri u ustima, simptomi slični gripu, teška iscrpljenost, nebojašljivo krvarenje i pojava modrica i krvarenje iz nosa.

²Prijavljene su reakcije preosetljivosti. One mogu da se sastoje iz (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilakse, (b) aktivnosti respiratornog trakta, npr. astma, pogoršana astma, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različite reakcije na koži, npr. pruritus, urtikarija, angioedem, i, ređe, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu, i eritemu multiforme).

³Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa izazvanog lekovima nije u potpunosti shvaćen. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu povezanom sa NSAIL ukazuju na reakciju preosetljivosti (zbog vremenske povezanosti sa uzimanjem leka i nestanka simptoma nakon prestanka uzimanja leka). Treba napomenuti da su primećeni pojedinačni slučajevi aseptičnog meningitisa kod pacijenata sa postojećim autoimunim poremećajima (kao što su sistemski eritematozni lupus i mešovita bolest vezivnog tkiva) tokom lečenja ibuprofenom, sa simptomima kao što su: ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica ili dezorijentacija (videti odeljak 4.4).

⁴Kliničke studije ukazuju da upotreba ibuprofena, posebno u visokim dozama (2400 mg/dan), može biti povezana sa malim povećanjem arterijskih trombotičkih događaja (na primer, infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4)

⁵Neželjena dejstva koja se najčešće primećuju su gastrointestinalne prirode.

⁶Ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba.

⁷Videti odeljak 4.4.

⁸U slučaju predoziranja, paracetamol može izazvati akutnu insuficijenciju jetre, insuficijenciju jetre, nekrozu jetre i povredu jetre (videti odeljak 4.9).

⁹Naročito pri dugotrajnoj upotrebi, povezanoj sa povećanjem serumske uree i edemom. Takođe uključuje papilarnu nekrozu.

*Bubrežna tubularna acidoza i hipokalemija su prijavljeni u postmarketinškim uslovima, obično nakon produžene upotrebe ibuprofena u dozama većim od preporučenih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje paracetamolom

Oštećenje jetre je moguće kod odraslih osoba koje uzmu 10 g (20 tableta ovog leka) ili više paracetamola. Uzimanje 5 g (10 tableta ovog leka) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ukoliko pacijent ima jedan ili više sledećih faktora rizika:

- a) Ako je pacijent na dugotrajnoj terapiji karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, kantarionom ili nekim drugim lekovima koji indukuju enzime jetre.
- b) Ako pacijent redovno konzumira alkohol u količinama većim od dozvoljenih.
- c) Ako postoji verovatnoća da pacijent ima manjak glutaciona, na primer zbog poremećaja ishrane, cistične fibroze, HIV infekcije, izgladnjivanja, kaheksije.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bledilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje funkcije jetre može postati primetno 12 do 48 sati nakon ingestije prekomerne doze, i kada dođe do poremećaja vrednosti dobijenih testovima funkcije jetre. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Kod teških trovanja, insuficijencija jetre može se razviti do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutna bubrežna insuficijencija sa akutnom tubularnom nekrozom, na koju ukazuje snažan bol u krstima, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i kada ne dođe do ozbiljnih oštećenja jetre. Prijavljivani su i slučajevi srčanih aritmija i pankreatitisa.

U slučaju ozbiljnog trovanja može doći do metaboličke acidoze i produženja protrombinskog vremena/INR, verovatno zbog ometanja delovanja cirkulišućih faktora zgrušavanja. Može doći do akutnog oštećenja funkcije bubrega i oštećenja jetre. Produžena upotreba u dozama većim od preporučenih može dovesti do teške hipokalemije i bubrežne tubularne acidoze. Simptomi mogu uključivati smanjen nivo svesti i opštu slabost (videti odeljak 4.4 i odeljak 4.8).

Lečenje

Lečenje predoziranja paracetamolom neophodno je hitno sprovesti. Uprkos tome što nema značajnih ranih simptoma, pacijente treba hitno odvesti u bolnicu radi neposrednog medicinskog nadzora. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu i povraćanje i na taj način ne ukažu na ozbiljnost predoziranja ili na rizik od oštećenja organa. Lečenje treba da je u skladu sa utvrđenim smernicama za lečenje predoziranja.

Treba razmotriti i terapiju aktivnim ugljem ukoliko je od predoziranja prošlo najviše jedan sat. Koncentracije paracetamola u plazmi treba izmeriti 4 ili više sati nakon ingestije prekomerne doze (koncentracije izmerene ranije su nepouzdana).

Terapija N-acetilcisteinom može se koristiti do 24 sata nakon upotrebe paracetamola, ali se maksimalni zaštitni efekat postiže do 8 sati nakon ingestije. Efektivnost protivotrova naglo opada nakon ovog perioda.

Ukoliko je potrebno, pacijentu treba primeniti N-acetilcistein intravenski, u skladu sa utvrđenim rasporedom doza. Ukoliko povraćanje nije problem, za mesta udaljena od bolnica, odgovarajuća zamena može biti oralna primena metionina.

Lečenje pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre, kod kojih je prošlo više od 24 sata nakon upotrebe paracetamola, treba sprovesti u skladu sa odgovarajućim smernicama.

Predoziranje ibuprofenom

Kod dece ingestija više od 400 mg/kg ibuprofena može prouzrokovati simptome. Kod odraslih je dozna zavisni efekat manje precizan.

Poluvreme kod predoziranja je 1,5-3 sata.

Simptomi

Kod najvećeg broja pacijenata koji su uzeli klinički značajne količine leka iz grupe NSAIL doći će do mučnine, povraćanja, epigastričnog bola ili ređe dijareje. Takođe mogu se javiti tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. Kod ozbiljnijeg trovanja, toksičnost je zabeležena na nivou centralnog nervnog sistema, manifestujući se kao pospanost, povremeno ekscitacija i dezorijentacija ili koma. Povremeno se kod

pacijenta razviju konvulzije. U slučaju ozbiljnog trovanja može se javiti metabolička acidoza, protrombinsko vreme/INR može biti produženo, verovatno zbog interferencije sa dejstvom cirkulišućih faktora koagulacije. Mogući su akutna renalna insuficijencija i oštećenje jetre, posebno u slučaju dehidracije. Kod astmatičara je moguće pogoršanje astme.

Lečenje

Terapija treba da bude simptomatska i suportivna i uključuje održavanje disajnih puteva prohodnim i monitoring srčanog rada i vitalnih znakova dok pacijent ne bude u stabilnom zdravstvenom stanju. U roku od sat vremena od unosa potencijalno toksične količine, uzeti u obzir aktivni ugalj. Ako su konvulzije česte ili produžene trebalo bi ih lečiti intravenskim diazepamom ili lorazepamom. U slučaju astme dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiinflamatorni i antireumatski lekovi, ne-steroidi, derivati propionske kiseline. Kombinacije ibuprofena.

ATC šifra: M01AE51

Farmakološko dejstvo ibuprofena i paracetamola se razlikuje prema mestu i načinu delovanja. Ovi komplementarni načini delovanja su sinergistički što dovodi do većeg antinociceptivnog i antipiretičkog dejstva, nego što je dejstvo pojedinačnih lekova.

Ibuprofen je lek iz grupe NSAIL koji je pokazao svoju efikasnost na modelima sa životinjama koje imaju inflamaciju, tako što inhibira sintezu prostaglandina. Prostaglandini čine nociceptivne aferentne nervne završetke osetljivim na medijatore kao što je bradikinin. Ibuprofen zato dovodi do analgetskog efekta putem periferne inhibicije ciklooksigenaza-2 (COX-2) izoenzima sa posledičnim smanjenjem senzibilizacije nociceptivnih nervnih završetaka. Takođe je pokazano da ibuprofen inhibira migraciju indukovanih leukocita u oblast inflamacije. Ibuprofen ima izraženo dejstvo unutar kičmene moždine, delimično zbog inhibicije COX. Antipiretičko dejstvo ibuprofena je posledica centralne inhibicije prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje zapaljenski bol, otoke i povišenu telesnu temperaturu.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može inhibirati efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se istovremeno uzimaju. Neke farmakodinamske studije pokazuju da kada su pojedinačne doze od 400 mg ibuprofena bile uzete u roku od 8 sati pre ili u roku od 30 minuta nakon uzimanja tableta acetilsalicilne kiseline (81 mg) sa trenutnim oslobađanjem, došlo je do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Ipak, ograničeni podaci i nesigurnost vezano za ekstrapolaciju iz *ex vivo* podataka na kliničku praksu ukazuju da se ne mogu izvući čvrsti dokazi vezano za redovnu upotrebu ibuprofena, i da povremena upotreba ibuprofena verovatno nema klinički značajne efekte (videte odeljak 4.5).

Tačan mehanizam dejstva paracetamola još uvek nije u potpunosti definisan, ali postoje značajni dokazi koji podržavaju hipotezu centralnog antinociceptivnog efekta. Različite biohemijske studije ukazuju na inhibiciju centralne COX-2 aktivnosti. Paracetamol može da stimuliše aktivnost silaznih 5-hidroksitriptamin (serotonin) puteva koji inhibiraju prenos nociceptivnih signala u kičmenoj moždini. Dokazi pokazuju da je paracetamol veoma slab inhibitor perifernih COX-1 i 2 izoenzima.

Klinička efikasnost ibuprofena i paracetamola je dokazana u bolovima povezanim sa glavoboljom, zuboboljom i dismenorejom i groznicom, osim toga, efikasnost je prikazana kod pacijenata sa bolom i groznicom povezanim sa prehladom i gripom i kod modela bola kao što su bol u grlu, bol u mišićima ili povrede mekih tkiva i bol u leđima.

Ibuprofen/paracetamol je naročito pogodna kombinacija za bol koji zahteva olakšanje jače od 40 mg ibuprofena ili 1000 mg paracetamola samostalno, i brže oslobađanje bola od ibuprofena. Randomizirane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije su izvedene na modelu post operativnog dentalnog bola, sa kombinovanom primenom. Studije su pokazale sledeće:

- pomenuta fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg obezbeđuje efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,001$) i ibuprofena 400 mg ($p < 0,5$), što je klinički i statistički značajno
- trajanje analgetičkog efekta je značajno duže kod pomenute fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg (8,4 sata) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg (5,2 sata, $p < 0,0001$)
- globalna ocena studija lekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 88,0% ocena kombinacije ibuprofen/paracetamol 200mg/500mg kao „dobro“, „vrlo dobro“ ili „odlično“ u postizanju ublažavanja bolova. Lek koji sadrži fiksnu kombinaciju ima znatno bolje dejstvo od ibuprofena 200 mg, paracetamola 500mg i paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$ u svim slučajevima).

Doza od jedne tablete ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tablete pruža efektivnije oslobađanje od bola nego kombinacija paracetamol 1000 mg/kodein fosfat 30 mg ($p = 0,0001$) i pokazano je da nije inferiorna u odnosu na kombinaciju ibuprofen 400 mg/kodein fosfat 25,6 mg.

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tablete imaju brži početak delovanja sa “potvrđenim osetljivim oslobađanjem bola” postignut za medijanu od 15,6 min (doza od 1 tablete) ili 18,3 minuta (doza od 2 tablete), što je brže nego ibuprofen 200 mg (30,1 minut, $p < 0,0001$), ibuprofen 400 mg (23,8 minuta, $p = 0,0001$) i paracetamol 500 mg (23,7 minuta, $p = 0,0001$). “Značajno oslobađanje bola” za ovaj lek je postignuto za medijanu 39,3 minuta (doza od 1 tablete) ili 44,6 minuta (doza od 2 tablete), što je značajno brže nego ibuprofen 200 mg (80 minuta, $p < 0,0001$), ibuprofen 400 mg (70,5 minuta, $p = 0,0001$) i paracetamol 500 mg (50,4 minuta, $p = 0,0001$) i paracetamol 1000 mg (45,6 minuta, $p < 0,05$).

Druge randomizovane, duplo-slepe placebom kontrolisane studije su izvedene na modelu akutnog bola, post operativnog dentalnog bola, sa kombinovanom primenom. Studije su pokazale sledeće:

- ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg obezbeđuje efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofena 400 mg ($p < 0,05$)
- trajanje analgetičkog efekta je značajno duže kod ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tableta (9,1 sat) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata) i 1000 mg (5 sati)
- globalna ocena studija lekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 93,2% ocena kao „dobro“, „vrlo dobro“ ili „odlično“ u postizanju ublažavanja bolova. Lek koji sadrži fiksnu kombinaciju ima znatno bolje dejstvo od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$).

Još jedna randomizovana, duplo-slepa kontrolisana klinička studija je izvedena sa ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tabletama za lečenje hroničnog bola u kolenu. Studija je pokazala da:

- ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tablete obezbeđuju efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,01$) u kratkotrajnom i dugotrajnom lečenju ($p < 0,01$)
- globalna ocena ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tableta od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 60,2% ocena kao „dobro“ ili „odlično“ u dugotrajnom lečenju bolnog kolena. Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg film tablete imaju znatno bolje dejstvo od paracetamola 1000 mg ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol 200mg/500mg film tablete pružaju efikasnije oslobađanje od bola nego kombinacija paracetamol 1000 mg/ kodein fosfat 30 mg ($p < 0,0001$), i kombinacija ibuprofen 400 mg/ kodein fosfat 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ibuprofen se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i u velikoj meri se vezuje za proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tečnost. Ibuprofen je detektovan u plazmi nakon 5 minuta od uzimanja ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta pri čemu je maksimalna koncentracija u plazmi postignuta u roku od 1 - 2 sata posle uzimanja na prazan stomak. Nakon uzimanja ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg

tableta sa hranom maksimalna koncentracija ibuprofena u plazmi je bila niža i postignuta je kasnije pri čemu je medijana vremena iznosila 25 minuta, ali je ukupan obim resorpcije ekvivalentan.

Biotransformacija

Ibuprofen se metaboliše u jetri do dva velika metabolita sa primarnom ekskrecijom preko bubrega, bilo kao takav ili kao glavni konjugat, zajedno sa zanemarljivom količinom nepromenjenog ibuprofena. Ekskrecija putem bubrega je i brza i potpuna. Poluvreme eliminacije iznosi oko 2 sata.

U ograničenom broju studija, ibuprofen se pojavljuje u majčinom mleku u veoma malim koncentracijama.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena kod starijih osoba.

Paracetamol se lako resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je dozno zavisno. Nakon uzimanja fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg, paracetamol je u plazmi detektovan nakon 5 minuta dok je maksimalna koncentracija u plazmi postignuta u roku od 0,5-0,67 sata posle uzimanja na prazan stomak. Nakon uzimanja ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta sa hranom maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi je bila niža i postignuta je kasnije pri čemu je medijana vremena iznosila 55 minuta, ali je ukupan obim resorpcije ekvivalentan.

Paracetamol se metaboliše u jetri i izlučuje se urinom, uglavnom kao glukuronid i sulfatni konjugati, pri čemu je oko 10% u obliku glutathion konjugata. Manje od 5% se izlučuje kao nepromenjeni paracetamol. Poluvreme eliminacije iznosi oko 3 sata.

Neznatni hidroksilovani metabolit, koji se obično proizvodi u vrlo malim količinama kombinovanim procesom oksidaze u jetri i detoksikuje procesom konjugacije sa glutathionom iz jetre, može da se akumulira nakon predoziranja paracetamolom i da izazove oštećenje jetre.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih osoba.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola nakon uzimanja ovog leka nisu promenjeni u odnosu na to kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili ponovljena doza.

Ovaj lek je formulisan korišćenjem tehnologije koja oslobađa simultano i ibuprofen i paracetamol, tako da aktivne komponente daju kombinovani efekat.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološki bezbednosni profil ibuprofena i paracetamola je utvrđen u pretkliničkim ispitivanjima na životinjama, a kod ljudi na osnovu obimnog kliničkog iskustva. Nema novih pretkliničkih podataka od značaja za lekare koji propisuju lek, osim onih koji su već navedeni u ovom Sažetku karakteristika leka.

Paracetamol: konvencionalne studije koje koriste trenutno prihvaćene standarde evaluacije toksičnosti na reprodukciju i razvoj nisu dostupne.

Konvencionalne studije koje koriste trenutno prihvaćene standarde za procenu toksičnosti za reprodukciju i razvoj nisu dostupne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Kukuruzni skrob

Krospovidon (tip A) (E1202)

Silikon, koloidni anhidrovani (E 551)

Povidon K-30 (E1201)
Skrob, preželatinirani (kukuruzni)
Talk (E553b)
Stearinska kiselina (50)

Film obloga

Poli(vinil alkohol) (E1203)
Talk (E 553b)
Makrogol 3350 (E1521)
Titan dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Pakovanje od 10 film tableta:

Unutrašnje pakovanje: Al-PVC/PVDC blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 1 blisterom i Uputstvom za lek.

Pakovanje od 16 film tableta:

Unutrašnje pakovanje: Al-PVC/PVDC blister sa 8 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 2 blistera i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Lekofusin, film tablete, 10x(200mg+500mg): 000461107 2023

Lekofusin, film tablete, 16x(200mg+500mg): 000461108 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

25.02.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2025.

