

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DUONEX, 200 mg/500 mg, kapsule, meke

INN: ibuprofen/paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula, meka sadrži 200 mg ibuprofena i 500 mg paracetamola.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: sorbitol, tečni, delimično dehidratisani (E420).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Ovalne, meke želatinske kapsule, neprovidne, sa jedne strane bele boje i sa druge strane svetlo smeđe boje, punjene suspenzijom bele do skoro bele boje

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek DUONEX je indikovano za kratkotrajno ublažavanje blagog do umerenog bola kod migrene, glavobolje, bolova u leđima, menstrualnog bola, zubobolje, reumatskog bola, bola u mišićima, bola kod lakših formi artritisa, u terapiji simptoma prehlade, gripa, zapaljenja grla i groznice. Ovaj lek je posebno pogodan u terapiji bola koja zahteva jače analgetsko dejstvo u odnosu na primenu samo ibuprofena ili samo paracetamola.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Lek je namenjen isključivo za kratkotrajnu primenu (ne duže od 3 dana).

Pacijenti treba da uzimaju najnižu efektivnu dozu u najkraćem mogućem vremenskom periodu potrebnom za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.4).

Pacijent treba da se posavetuje sa svojim lekarom ako se simptomi ne povlače ili se pogoršavaju ili ako je potrebno lečenje duže od 3 dana.

Odrasli: Jedna kapsula, meka do tri puta na dan, sa dovoljno vode. Između dva uzimanja leka treba da prođe najmanje šest sati.

Ako jedna kapsula, meka ne dovede do ublažavanja simptoma, maksimalno se mogu uzeti dve kapsule, meke, do tri puta na dan. Između primene dve doze mora da prođe najmanje šest sati.

Ne treba uzeti više od 6 kapsula, mekih (3000 mg paracetamola i 1200 mg ibuprofena) tokom 24 sata.

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

Stariji pacijenti: 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 dozu tokom najkraćeg mogućeg perioda. Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja tokom terapije NSAIL.

Lek se ne sme upotrebljavati kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene

Oralna upotreba.

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na ibuprofen, paracetamol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol – povećan rizik za nastajanje ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).

- Reakcije preosetljivosti u istoriji bolesti (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija) povezane sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova iz grupe NSAIL.

- Kod pacijenata sa anamnezom ili postojećom gastrointestinalnom ulceracijom/perforacijom ili krvarenjem, uključujući i one povezane sa NSAIL lekovima (videti odeljak 4.4)

- Poremećaji koagulacije.

- Teška insuficijencija bubrega, teška insuficijencija jetre ili teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV) (videti odeljak 4.4).

- Istovremena primena drugih lekova iz grupe NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore ciklo-oksigenaze 2 (COX-2) i acetilsalicilnu kiselinu u dozi većoj od 75 mg dnevno - povećan rizik za nastajanje 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

Ovaj lek je namenjen za kratkotrajnu primenu i ne preporučuje se njegova upotreba duže od 3 dana.

Paracetamol:

Savetuje se oprez kod primene leka Paracetamol kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Rizik za predoziranje paracetamolom je veći kod pacijenata sa necirotičnim alkoholnim oboljenjem jetre. Ne 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 funkcije jetre.

Slučajevi metaboličke acidoze sa visokim anjonskim *gap*-om (HAGMA) usled piroglutaminske acidoze prijavljeni su kod pacijenata sa teškim bolestima kao što su teško oštećenje funkcije bubrega i sepsa ili neuhranjenost i drugi izvori nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam), koji su lečeni paracetamolom u terapijskoj dozi tokom dužeg perioda ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA usled piroglutaminske acidoze, preporučuje se hitan prekid uzimanja

paracetamola i pažljivo praćenje. Merenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za identifikaciju piroglutaminske acidoze kao osnovnog uzroka HAGMA kod pacijenata sa višestrukim faktorima rizika.

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).

Starije osobe:

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.

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

Primena lekova iz grupe NSAIL može izazvati dozno zavisno smanjenje formiranja prostaglanidina 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 funkcija bubrega. Terapiju treba prekinuti kod pacijenata koji razviju teško oštećenje funkcije bubrega (videti odeljak 4.3.).

Renalna tubularna acidoza i hipokalemija mogu se javiti nakon akutnog predoziranja i kod pacijenata koji uzimaju ibuprofen tokom dužeg perioda u visokim dozama (obično duže od 4 nedelje), uključujući doze koje prelaze preporučenu dnevnu dozu.

Uticaj na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem:

Slučajevi Kunisovog sindroma prijavljeni su kod pacijenata lečenih kombinacijom paracetamol/ibuprofen 200 mg/500 mg za ublažavanje bolova. Kunisov sindrom je definisan kao sekundarni kardiovaskularni simptom alergijskoj ili reakciji preosetljivosti povezanoj sa suženjem koronarnih arterija i potencijalno dovodeći 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, hipertenzije i edema, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da upotreba ibuprofena, naročito u visokim dozama (2400 mg dnevno) može biti povezana sa malo povećanim rizikom 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 dugotrajne 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).

Uticaj na gastrointestinalni (GI) trakt:

Gastrointestinalno 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 ozbiljnih 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 (misoprostol 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 GI toksičnošću u istoriji 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.

Lekove iz grupe NSAIL treba davati sa oprezom kod pacijenata sa GI oboljenjem u istoriji bolesti (ulcerozni klitis, Kronova bolest) jer može doći do pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

• Sistemske eritemske 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).

Uticaj na kožu:

Teške kožne reakcije, uključujući i ekfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu, reakcija na lek sa eozinofilijom I sistemskim simptomima (DRESS sindrom) I akutna generalizovana egzantematozna pustuloza povezane sa primenom lekova iz grupe NSAIL I od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, prijavljene su veoma retko (videti odeljak 4.8). Čini se da su pacijenti u najvećem riziku od ovih reakcija na početku terapije, jer se reakcija u većini slučajeva dešava tokom prvog meseca terapije. Upotrebu lekova treba prekinuti čim se pojave znaci osipa na koži, mukoznih lezija, ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

Oštećenje fertiliteta kod žena:

Upotreba ovog leka se ne preporučuje kod žena koje planiraju potomstvo. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje su na ispitivanju uzroka neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid terapije ovim lekom.

Maskiranje simptoma osnovnih infekcija

Ovaj lek može da maskira simptome infekcije, što može dovesti do odloženog započinjanja odgovarajućeg lečenja i time pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je primećeno kod bakterijske pneumonije stečene u zajednici i bakterijskih komplikacija varicele. Kada se ovaj lek primenjuje za ublažavanje

groznice ili bola u vezi sa infekcijom, savetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Lek DUONEX sadrži sorbitol, tečni, delimično dehidratisani (E420).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ovaj lek (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).

Ovaj lek (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 potencijalnog povećanog rizika od nastanka neželjenih dejstava, osim u slučaju kada je lekar savetovao nisku dozu acetilsalicilne kiseline (ne više od 75 mg dnevno) (videti odeljak 4.4).
- Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno da inhibira dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primenjuju istovremeno. Iako se ovi podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku praksu, mogućnost da dugotrajna i redovna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline ne može da se isključi. Smatra se da povremena upotreba ibuprofena verovatno nema klinički značajne efekte (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).

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

- 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. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni.
- Varfarinom: Antikoagulantno dejstvo varfarina i drugih kumarinskih derivata se može pojačati produženom redovnom upotrebom paracetamola sa povećanim rizikom od krvarenja; povremena upotreba nema značajan efekat.
 - Potreban je oprez kada se paracetamol koristi istovremeno sa flukloksacilinom, jer je istovremena primena povezana sa metaboličkom acidozom sa visokim anjonskim *gap*-om usled piroglutaminske acidoze, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

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

- Antikoagulantima: lekovi iz grupe NSAIL mogu pojačati dejstva antikoagulanasa, npr. varfarin (videti odeljak 4.4).
- Antihipertenzivima (ACE inhibitori, angiotenzin II antagonisti) i diureticima: 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 ciklo-oksigenazu 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 inicijacije istovremene terapije i kasnije 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 sa lekovima iz grupe NSAIL (videti odeljak 4.4).

- 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).
 - Isoniazid: Toksičnost paracetamola može biti povećana izoniazidom
- 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. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Epidemiološke studije kod trudnica nisu pokazale štetne efekte usled upotrebe paracetamola u preporučenoj dozi.

Veliki broj podataka iz studija u kojima su učestvovalе trudnice ne ukazuju ni na malformativnu niti na fetoneonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije u kojima je ispitivan neurorazvoj kod dece izložene paracetamolu intrauterino pokazuju rezultate koji nisu ubedljivi. Ako je klinički potrebno, paracetamol se može koristiti tokom trudnoće, međutim, treba ga koristiti u najnižoj efikasnoj dozi tokom najkraćeg mogućeg vremena i sa najmanjom mogućom učestalošću.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno uticati na trudnoću i/ili razvoj embriona/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je sa manje od 1%, na približno 1,5%. Veruje se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja je pokazano da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog pre- i postimplantacionog gubitka i embrio-fetalne smrtnosti. Pored toga, povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljena je kod životinja kojima je dat inhibitor sinteze prostaglandina tokom organogenetskog perioda.

Od 20. nedelje trudnoće pa nadalje, upotreba ibuprofena može izazvati oligohidramnion usled fetalne bubrežne disfunkcije. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Pored toga, bilo je izveštaja o suženju duktusa arteriosusa nakon terapije u drugom trimestru od kojih se većina povukla nakon prekida lečenja. Stoga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba davati osim ako nije apsolutno neophodno. Ako ibuprofen koristi žena koja pokušava da zatrudni, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doza treba da bude što je moguće niža, a trajanje terapije što kraće. Prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije duktusa arteriosusa treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu nekoliko dana od 20. nedelje gestacije pa nadalje. Ibuprofen treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili konstrikcija duktusa arteriosusa.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerana konstrikcija/zatvaranje duktusa arteriosusa i plućna hipertenzija);
- bubrežnoj disfunkciji (videti gore), koja može napredovati do bubrežne insuficijencije sa oligohidroamniozom; majci i novorođenčetu, na kraju trudnoće,
- mogućem produženju vremena krvarenja, antiagregacionom efektu koji se može javiti čak i pri veoma niskim dozama;

-inhibicija kontrakcija materice što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Shodno tome, ibuprofen je kontraindikovao tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3). Stoga, ako je moguće, upotrebu ovog proizvoda treba izbegavati u prvih šest meseci trudnoće i kontraindikovati u poslednja tri meseca trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje:

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu da se izluče u veoma maloj količini u majčino mleko (0,0008 % od početne doze koju je majka uzela). Nisu poznati štetni efekti na odojče. Paracetamol se ekskretuje u majčino mleko, ali ne u količini koja ima klinički značaj. Prema dostupnim objavljenim podacima vezanim za paracetamol, dojenje nije kontraindikovano.

Stoga nije neophodno prekidati dojenje za vreme kratkotrajnog lečenja preporučenom dozom ovog leka.

Plodnost

Videti odeljak 4.4, deo koji se odnosi na ženski fertilitet.

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 NSAID. 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, kratkotrajno ili dugotrajno.

Neželjeni događaji koji su povezani sa pojedinačnom primenom ibuprofena i paracetamola navedeni su u tabeli koja sledi i svrstani su prema klasi sistema organa i prema učestalosti pojavljivanja. Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi prema učestalosti, neželjena dejstva su navedena prema opadajućem stepenu težine.

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeni događaji
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Hematopoetski poremećaji ¹
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno	Reakcije preosetljivosti sa urtikarijom i pruritusom ²
	Veoma retko	Teške reakcije preosetljivosti. Simptomi mogu biti oticanje lica, jezika i larinksa, dispneja,

		tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili ozbiljan šok) ²
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Metabolička acidoza sa visokim anjonskim <i>gap</i> -om ³
Psihijatrijski poremećaji	Veoma retko	Konfuzija, depresija i halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Glavobolja i vrtoglavica
	Retko	Parestezija
	Veoma retko	Aseptični meningitis ³ , optički neuritis i somnolencija
Poremećaji oka	Veoma retko	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Veoma retko	Tinitus i vertigo
Kardiološki poremećaji	Često	Edem
	Veoma retko	Srčana insuficijencija
	Nepoznato	<i>Kounis-ov</i> sindrom
Vaskularni poremećaji	Veoma retko	Hipertenzija ⁵
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma retko	Respiratorne reakcije uključujući: astmu, egzacerbaciju astme, bronhospazam i dispneju ²
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, povraćanje, dijareja, dispepsija, mučnina, nelagodnost u abdomenu ⁶
	Povremeno	Peptički ulkus, gastrointestinalna perforacija ili gastrointestinalna hemoragija, melena, hematemeza ⁷ , ulceracija oralne mukoze, egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti ⁸ , gastritis, pankreatitis, flatulencija i konstipacija
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko	Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica ⁹
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza
	Povremeno	Različite vrste osipa ²
	Veoma retko	Teške neželjene reakcije na koži (SCARs) (uključujući <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, multififormni eritem i toksičnu epidermalnu nekrolizu ² . Eksfolijativne dermatoze)
	Nepoznato	Reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizovana eksantematozna pustuloza (AGEP) Reakcije fotosenzitivnosti
Poremećaji metabolizma i ishrane	Nepoznato	Smanjenje apetita Hipokalijemija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma retko	Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i akutnu i hroničnu bubrežnu

		insuficijenciju ¹⁰
	Nepoznato	Ureteralna kolika, dizurija Renalna tubularna acidoza*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma retko	Umor i osećaj slabosti
Ispitivanja	Često	Povećanje koncentracije alanin aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze i poremećaj koncentracije dobijenih u testovima funkcije jetre, zbog paracetamola. Povećanje koncentracije kreatinina i uree u krvi.
	Povremeno	Povećanje koncentracije aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, kreatin fosfokinaze; smanjenje koncentracije hemoglobina i povećanje broja trombocita

Opis odabranih neželjenih dejstava

¹Primeri uključuju agranulocitozu, anemiju, aplastičnu anemiju, hemolitičku anemiju, leukopeniju, neutropeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju.

Početni simptomi uključuju povišenu telesnu temperaturu, zapaljenje grla, ulceracije oralne mukoze, simptome slične gripu, iscrpljenost, neobjašnjiva krvarenja i modrice i krvarenje iz nosa.

²Prijavljene su reakcije preosetljivosti. Mogu uključivati (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksu, (b) reakcije respiratornog trakta npr. astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različite reakcije na koži, uključujući osipe različitog tipa, pruritus, urtikariju, purpuru, angioedem i ređe ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i multififormni eritem).

³Metabolička acidoza sa visokim anjonskim jazom: Slučajevi metaboličke acidoze sa visokim anjonskim jazom usled piroglutaminske acidoze primećeni su kod pacijenata sa faktorima rizika koji koriste paracetamol (videti odeljak 4.4). Piroglutaminska acidoza može nastati kao posledica niske koncentracije glutaciona kod ovih pacijenata

⁴Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa indukovani lekom nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci u vezi sa aseptičnim meningitisom povezanim sa upotrebom lekova iz grupe NSAIL ukazuju na reakciju preosetljivosti (zbog vremenske veze sa uzimanjem leka i nestanka simptoma posle prekida primene leka). Napomena: uočeni su pojedini slučajevi aseptičnog meningitisa kod pacijenata sa postojećim autoimunskim poremećajima (kao što su sistemski eritemski lupus i mešovito oboljenje vezivnog tkiva) za vreme terapije ibuprofenom, sa simptomima kao što su: ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, povišena telesna temperatura, dezorijentacija (videti odeljak 4.4).

⁵Klinička ispitivanja ukazuju da upotreba ibuprofena, naročito u visokim dozama (2400 mg/dan), može biti povezana sa blagim povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

⁶Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode.

⁷Ponekad sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih.

⁸Videti odeljak 4.4.

⁹Predoziranje paracetamolom može da prouzrokuje akutnu insuficijenciju jetre, insuficijenciju jetre, hepatičnu nekrozu i povredu jetre (videti odeljak 4.9).

¹⁰Naročito pri dugotrajnoj upotrebi, udruženo sa povećanim koncentracijama uree u serumu i edemom. Takođe uključuje i papilarnu nekrozu.

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

Paracetamol

Oštećenje jetre je moguće kod odraslih osoba koje uzmu 10 g (što odgovara 20 kapsula ovog leka) ili više paracetamola. Uzimanje 5 g (što odgovara 10 kapsula 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 glutationa, na primer zbog poremećaja ishrane, cistične fibroze, HIV infekcije, izgladnjivanja, kaheksije.

d) pacijenti koji uzimaju izoniazid

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bledilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje 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. Kod ozbiljnog trovanja može doći do metaboličke acidoze, a protrombinsko vreme/INR može biti produženo, verovatno zbog ometanja delovanja faktora zgrušavanja u krvi. Može doći do akutne insuficijencije bubrega i oštećenja funkcije jetre.

Produžena upotreba u dozama višim od preporučenih može dovesti do teške hipokalemije i renalne tubularne acidoze. Simptomi mogu uključivati smanjen nivo svesti i generalizovanu slabost (videti odeljke 4.4 i 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 ukazu na ozbiljnost predoziranja ili na rizik od oštećenja organa. Lečenje treba da je u skladu sa utvrđenim smernicama za lečenje predoziranja.

Treba razmotriti 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 nepouzdanе).

Terapija N-acetilcisteinom može se koristiti do 24 sata nakon upotrebe paracetamola, ali se maksimalni zaštitni efekat postiže do 8 sati nakon ingestije. Efektivnost antidota 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 (u Nacionalnom centru za kontrolu trovanja ili odeljenju za hepatologiju).

Ibuprofen

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

Poluvreme eliminacije kod predoziranja iznosi oko 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 pacijenata 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 oralnu primenu aktivnog uglja. 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: Nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski proizvodi

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 cikloksigenaza-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, otkoke i povišenu telesnu temperaturu.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može da inhibira 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. Iako se ovi podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku praksu, mogućnost da dugotrajna redovna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline ne može da se isključi. Smatra se da povremena upotreba ibuprofena verovatno nema klinički značajne efekte (videti 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 kod bola koji je povezan sa glavoboljom, zuboboljom i dismenorejom, kao i povišenom telesnom temperaturom; dodatno efikasnost je pokazana kod pacijenata sa bolom i povišenom telesnom temperaturom koji su povezani sa prehladom i gripom, i bolom u grlu, bolom u mišićima i povredama mekih tkiva i bolom u leđima.

Ovaj lek je posebno pogodan za terapiju bola koja zahteva pojedinačne doze ibuprofena veće od 400 mg ili pojedinačne doze paracetamola veće od 1000 mg, kao i bržu terapiju bola u odnosu na ibuprofen.

Randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije su sprovedene na modelu postoperativnog dentalnog bola, sa kombinovanom primenom. Studije su pokazale sledeće:

- Ovaj lek obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen u dozi 400 mg ($p < 0,05$) što je klinički i statistički značajno.

- Trajanje analgezije je bilo značajno duže za ovaj lek (8,4 sat) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg (5,2 sati $p < 0,0001$).

- Globalna ocena studija lekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 88,0 % ocena kao „dobro“, „vrlo dobro“ ili „odlično“ u postizanju ublažavanja bolova. Ovaj lek ima znatno bolje dejstvo od ibuprofena 200mg, paracetamola 500mg i 1000 mg ($p < 0,0001$ u svim slučajevima).

Jedna tableta ovog leka pruža efikasnije ublažavanje bola nego kombinacija paracetamola 1000 mg / kodein fosfata 30 mg ($p=0,0001$) i pokazalo se da nije inferiorna u odnosu na kombinaciju ibuprofena 400 mg / kodein fosfata 25,6 mg

Pomenuta fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol ima brzo nastupanje dejstva, pri čemu je „potvrđeno primetno ublažavanje bola“ postignuto za medijanu od 15,6 minuta (doza od 1 tablete) ili 18,3 minuta (doza od 2 tablete), što je brže nego kod ibuprofena 200 mg (30,1 minuta, $p < 0,001$), ibuprofena 400 mg (23,8 minuta, $p=0,0001$) i paracetamola 500 mg (23,7 minuta, $p=0,0001$). „Značajno ublažavanje bola“ za ovaj proizvod postignuto je za medijanu od 39,3 minuta (1 tableta) ili 44,6 minuta (2 tablete), što je bilo značajno brže nego kod ibuprofena 200 mg (80,0 minuta, $p < 0,0001$), ibuprofena 400 mg (70,5 minuta, $p=0,0001$), paracetamola 500 mg (50,4 minuta, $p=0,001$) i paracetamola 1000 mg (45,6 minuta, $p < 0,05$). Druge randomizovane, dvostruko slepe placebo-kontrolisane studije sprovedene su sa kombinacijom lekova koristeći model akutnog bola postoperativnog zubnog bola. Studije pokazuju da:

- Ovaj proizvod pruža efikasnije ublažavanje bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofena 400 mg ($p < 0,05$).

- Trajanje analgezije je bilo značajno duže za ovaj proizvod (9,1 sat) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5,2 sata).

- Globalna evaluacija leka koji se proučava od strane ispitanika pokazala je visok nivo zadovoljstva, pri čemu je 93,2% ocenilo proizvod kao „dobar“, „vrlo dobar“ ili „odličan“ u postizanju ublažavanja bola. Fiksna kombinacija lekova je pokazala značajno bolje rezultate od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$).

Druga randomizovana, dvostruko slepa, placebo kontrolisana studija je izvedena sa pomenutom fiksnom kombinacijom ibuprofen/paracetamol koja je korišćena za lečenje hroničnog bola u kolenu. Studija je pokazala sledeće:

- Ovaj lek omogućava efikasnije ublaživanje bolova nego 1000 mg paracetamola u kratkoročnom lečenju ($p < 0,01$) i dugoročnoj terapiji ($p < 0,01$).
- Globalna ocena pomenute fiksne kombinacije od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 60,2 % ocena kao "dobar" ili "odličan" kod dugotrajnog lečenja bola u kolenu. Ovaj lek je pokazao znatne rezultate od paracetamola u dozi od 1000 mg ($p < 0,001$).

Ovaj lek obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola od kombinacije paracetamola 1000 mg / kodein-fosfata 30 mg ($p < 0,0001$), kao i kombinacije ibuprofena 400 mg / kodein-fosfata 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 leka pri čemu je maksimalna koncentracija u plazmi postignuta u roku od 1-2 sata posle uzimanja na prazan stomak. Nakon uzimanja 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 bio 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, 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 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 bio 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 u jetri i detoksikuje procesom konjugacije sa glutathionom iz jetre, može da se akumulira nakon predoziranja paracetamolom i da izazove oštećenje funkcije jetre.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih osoba.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola nakon uzimanja fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol nisu promenjeni u odnosu na to kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili ponovljena doza.

Ovaj lek je formulisana primenom tehnologije koja omogućava istovremeno oslobađanje i ibuprofena i paracetamola, tako da aktivne supstance ostvaruju kombinovani efekat

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološki bezbednosni profil ibuprofena i paracetamola je utvrđen u eksperimentima 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.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

makrogol 400
propilenglikol
kalijum-hidroksid
voda, prečišćena.

Sastav omotača kapsule, meke:

želatin
glicerol
sorbitol, tečni, delimično dehidratirani (E420)
titan-dioksid (E171)
gvožđe (III)-oksid, crveni (E172)
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)
voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za primenu leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC-Aluminijumski blister sa po 10 kapsula, mekih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan blister i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ABELA PHARM DOO BEOGRAD
Viline vode bb, Beograd,

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461174 2023

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

08.06.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2026.