

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

FEBREXA, 200 mg/500 mg, kapsule, meke

INN: ibuprofen, paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sorbitol, tečni, delimično dehidratisan (E 420), glicerol (E 422), propilenglikol (E 490).

Jedna kapsula, meka sadrži 60 mg sorbitola, tečni, delimično dehidratisan (E 420).

Jedna kapsula, meka sadrži 60 mg glicerola (E 422).

Jedna kapsula, meka sadrži 16 mg propilenglikola (E 490).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Sa jedne strane bela, sa druge strane svetlo braon, neprovidna, ovalna, meka želatinska kapsula sa belom do skoro belom suspenzijom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Privremeno ublažavanje blagih do umerenih bolova kod migrene, glavobolje, bolova u leđima, menstrualnih bolova, zubobolje, bolova reumatskog i mišićnog porekla, bolova kod artritisa blage prirode, simptoma prehlade i gripa, gušobolje i povišene telesne temperature.

Lek FEBREXA je naročito pogodan za terapiju bolnih stanja koja zahtevaju jači analgetski efekat od pojedinačnih komponenti ovog leka – ibuprofena i paracetamola.

Lek FEBREXA je indikovano za odrasle starije od 18 godina.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Namenjen je samo za oralnu i kratkotrajnu upotrebu (ne više od 3 dana).

Potrebno je koristiti najmanju efektivnu dozu najkraće moguće vreme kako bi se ublažili simptomi (videti odeljak 4.4). Pacijent treba da se posavetuje sa svojim lekarom ukoliko simptomi traju ili se pogoršavaju ili ako je potrebno uzimati ovaj lek duže od 3 dana.

Lek FEBREXA je namenjen za kratkotrajnu upotrebu i ne preporučuje se upotreba duža od 3 dana.

Odrasli

Jedna kapsula do tri puta na dan sa dovoljno vode. Potrebno je da prođe najmanje 6 sati između primene dve doze leka.

Ako jedna kapsula ne dovede do ublažavanja simptoma, maksimalno se mogu uzeti po dve kapsule do tri puta na dan. Interval između uzimanja kapsula treba da bude najmanje šest sati.

Tokom 24 sata ne treba uzeti više od 6 kapsula (1200 mg ibuprofena i 3000 mg paracetamola ukupno) U cilju smanjenja pojave neželjenih efekata, preporučuje se uzimanje leka sa hranom.

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, najkraći mogući period. Pacijente je potrebno redovno pratiti zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja.

Pedijatrijska populacija

Ne sme se upotrebljavati kod dece mlađe od 18 godina.

Način primene

Oralna primena

4.3. Kontraindikacije

Lek FEBREXA je kontraindikovao kod:

- preosetljivosti na aktivne supstance – paracetamol, ibuprofen ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- reakcija preosetljivosti u anamnezi (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija) povezanih sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih lekova iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL);
- pacijenata koji imaju aktivni gastrointestinalni ulkus/perforaciju ili krvarenje, uključujući i ono koje je povezano sa primenom bilo kog leka iz grupe NSAIL, ili postojanje navedenih stanja u anamnezi (videti odeljak 4.4);
- poremećaja koagulacije;
- pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, teškom insuficijencijom bubrega ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV) (videti odeljak 4.4);
- istovremene primene drugih lekova iz grupe NSAIL, uključujući i selektivne inhibitore COX-2 i acetilsalicilnu kiselinu u dozi većoj od 75 mg dnevno – povećan je rizik za nastajanje neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5);
- istovremene primene drugih lekova koji sadrže paracetamol – povećan je rizik za nastajanje ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5);
- trudnica tokom poslednjeg trimestra trudnoće zbog rizika od preranog zatvaranja fetalnog *ductus arteriosus*-a sa mogućom plućnom hipertenzijom (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj lek je namenjen za kratkotrajnu upotrebu i ne preporučuje se u trajanju dužem od 3 dana.

Paracetamol:

Potreban je oprez pri upotrebi paracetamola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Rizik od predoziranja paracetamolom je veći kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je posledica zloupotrebe alkohola, a nije praćeno cirozom jetre. Ne savetuje se istovremena upotreba drugih lekova 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 (videti odeljak 4.9).

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze sa visokim anjonskim zjapom (engl. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) usled piroglutaminske acidoze kod pacijenata sa teškim oboljenjima, kao što su teška oštećenja bubrežne funkcije, sepsa ili pothranjenost, i drugim stanjima praćenim deficitom glutationa (npr. hronični alkoholizam), koji su lečeni paracetamolom u terapijskim dozama tokom dužeg vremenskog perioda ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina.

Ukoliko se sumnja na HAGMA usled piroglutaminske acidoze, preporučuje se hitan prekid primene paracetamola i pažljivo praćenje pacijenta. Merenje koncentracije 5-oksoprolina u urinu može biti od koristi za identifikaciju piroglutaminske acidoze kao osnovnog uzroka HAGMA kod pacijenata sa mnogobrojnim faktorima rizika.

Ibuprofen:

Neželjena dejstva se mogu minimizirati upotrebom najmanje 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 uz obrok (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 ili su sa pozitivnom anamnezom bronhijalne astme ili alergijske bolesti, 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 prostaglandina i dovesti do renalne insuficijencije. Povećani rizik od ove reakcije postoji kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, oštećenom funkcijom srca, oštećenom funkcijom jetre, pacijenata koji uzimaju diuretike i starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata treba da se prati bubrežna funkcija. Terapiju je potrebno prekinuti kod pacijenata koji razviju ozbiljnu insuficijenciju bubrega. (videti odeljak 4.3.).

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata koji pokazuju znake pogoršanja funkcije jetre. Terapiju treba prekinuti kod onih pacijenata koji razviju tešku insuficijenciju jetre (videti odeljak 4.3).

Renalna tubularna acidoza i hipokalemija mogu se javiti nakon akutnog predoziranja, kao i kod pacijenata koji primaju ibuprofen u dugotrajnoj terapiji u visokim dozama (obično duže od 4 nedelje), uključujući i doze koje premašuju preporučenu dnevnu dozu.

Uticaj na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem:

Prijavljeni su slučajevi Kunisovog sindroma kod pacijenata lečenih lekom FEBREXA. Kunisov sindrom je definisan kao skup kardiovaskularnih simptoma koji su posledica alergijske reakcije ili reakcije preosetljivosti povezane sa suženjem koronarnih arterija, a koji potencijalno dovode do infarkta miokarda.

Kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi, potrebno je odgovarajuće praćenje i redovno savetovanje, jer su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i edemi, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da upotreba ibuprofena, naročito u velikim dozama (2400 mg dnevno) može biti povezana sa blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Sveobuhvatno, epidemiološke studije ne ukazuju na to da su male 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 velike 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 velike 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 ozbiljnih 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 anamnezi, 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 najmanjom dostupnom dozom. Takođe, kod ovih pacijenata neophodno je razmotriti kombinovanu upotrebu protektivne terapije (npr. mizoprostola ili inhibitora protonske pumpe), kao i kod pacijenata koji uzimaju male doze acetilsalicilne kiseline ili druge lekove koji mogu povećati GI rizik (videti odeljak 4.5)

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

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

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

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

Sistemijski eritemski lupus (engl. systemic lupus erythematosus, 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.)

Ozbiljne reakcije na koži (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCARs)

Bilo je prijava ozbiljnih neželjenih reakcija na koži (SCARs) u vezi sa primenom ibuprofena, uključujući ekfolijativni dermatitis, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lek praćenu eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS sindrom) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (engl. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP) koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.8). U većini slučajeva do reakcije dolazi u toku prvog meseca terapije.

Ukoliko dođe do pojave bilo kojih znakova i simptoma koji ukazuju na ove reakcije, terapiju ibuprofenom treba prekinuti odmah i razmotriti nastavak lečenja drugim lekovima (po potrebi).

Oštećenje plodnosti kod žena:

Upotreba ovog leka može uticati na plodnost kod žena i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje su na ispitivanju uzroka neplodnosti, potrebno je razmotriti obustavu terapije lekom FEBREXA.

Maskiranje simptoma postojećih infekcija

Lek FEBREXA može maskirati simptome infekcije, što može dovesti do odlaganja započinjanja odgovarajućeg lečenja i time pogoršanja ishoda infekcija. Ovo je primećeno kod vanbolnički stečene bakterijske pneumonije i bakterijske komplikacije povezane sa varičelom. Kada se ovaj lek primenjuje za povišenu telesnu temperaturu ili ublažavanje bola koji je povezan sa infekcijom, savetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se obrati lekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Ovaj lek sadrži sorbitol. Pacijenti sa naslednom netolerancijom na fruktozu (engl. *hereditary fructose intolerance*, HFI) ne smeju uzimati ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek FEBREXA (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 FEBREXA (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 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. Nije verovatna pojava klinički relevantnog efekta tokom povremene primene 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 FEBREXA (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. Potrebno 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 značajno dejstvo.
- Oprez je neophodan kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom, jer je istovremena primena povezana sa metaboličkom acidozom sa visokim anjonskim zjapom usled piroglutaminske acidoze, naročito kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4).

Lek FEBREXA (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 dejstvo 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 inicijacije istovremene terapije i nakon toga periodično. Diuretici mogu da povećaju rizik od nefrotoksičnosti lekova iz grupe NSAIL.
- *Antiagregacionim lekovima i selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI)*: 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).
- *Izoniazidom*: Toksičnost paracetamola može biti povećana pri istovremenoj primeni isoniazida.
- *Litijumom*: smanjena eliminacija litijuma.
- *Lekovima koji indukuju enzime jetre*: Lekovi koji indukuju ili regulišu mikrozomalne enzime jetre (izoenzim citohrom p-450 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

Ne postoji iskustvo o upotrebi ovog leka kod ljudi tokom trudnoće.

Paracetamol

Epidemiološke studije u trudnoći kod ljudi nisu pokazale neželjene efekte ukoliko se paracetamol upotrebljava u preporučenim dozama. Veliki broj podataka o trudnicama ne ukazuje na pojavu malformacija niti fetoneonatalnu toksičnost. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja kod dece izložene paracetamolu in utero pokazuju nejasne rezultate. Ukoliko je klinički neophodan, paracetamol se može primeniti tokom trudnoće, ali ga treba primenjivati u najmanjoj efektivnoj dozi u najkraćem mogućem vremenu i sa najmanjom mogućom učestalošću.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci

iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i nastanka *gastroschisis-a* nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećane mogućnosti gubitka ploda pre i posle implantacije, kao i do povećane embrio-fetalne smrtnosti. Pored toga, povećanje učestalosti različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljene su kod životinja kojima je primenjivan inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, upotreba ibuprofena može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida primene leka. Pored toga, bilo je izveštaja o zatvaranju (konstrikciji) *ductus arteriosus-a* nakon lečenja u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka lečenja. Zbog toga tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba davati osim ukoliko je krajnje neophodno. Ukoliko se ibuprofen koristi kod žena koje planiraju trudnoću ili tokom prvog ili drugog trimestra trudnoće, potrebno je primenjivati najnižu moguću dozu u najkraćem mogućem periodu. Prenatalni monitoring za oligohidramnion i *ductus arteriosus* treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu nekoliko dana od 20. nedelje gestacije nadalje. Ibuprofen treba isključiti iz terapije ako dođe do oligohidramniona ili zatvaranja *ductus arteriosus-a*.

U toku trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti fetus sledećim rizicima:

- kardiopulmonalna toksičnost (prerano zatvaranje (konstrikcija) *ductus arteriosus-a* i plućna hipertenzija),
- renalna disfunkcija koja može da progredira u renalnu insuficijenciju sa oligohidramnionom (videti gore).

Primena inhibitora sinteze prostaglandina na kraju trudnoće može imati sledeće rizike po majku ili novorođenče:

- moguće produženje vremena krvarenja, sa antiagregacionim efektom koji se može javiti čak i pri veoma niskim dozama
- inhibicija kontrakcija uterusa, što može dovesti do odlaganja ili produžavanja porođaja.

Zbog toga je primena ibuprofena kontraindikovana u trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Iz tog razloga, ukoliko je moguće, primenu ovog leka treba izbegavati tokom prvih šest meseci trudnoće, dok je primena kontraindikovana tokom 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.

Zbog toga 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, zamor 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, u kratkotrajnoj i dugotrajnoj upotrebi.

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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), 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	Neželjeni događaj
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Veoma retko	Hematopoetski poremećaji ¹
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	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 i težak šok) ²
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznata učestalost	Metabolička acidoza sa visokim anjonskim zjapom ³
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Veoma retko	Konfuzija, depresija i halucinacije
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Povremeno	Glavobolja i vrtoglavica
	Retko	Parestezija
	Veoma retko	Aseptični meningitis ⁴ , optički neuritis i somnolencija
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma retko	Poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Veoma retko	Tinitus i vertigo
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Često	Edem
	Veoma retko	Srčana insuficijencija
	Nepoznata učestalost	Kunisov sindrom
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma retko	Hipertenzija ⁵
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma retko	Respiratorne reakcije uključuju: astmu, egzacerbaciju astme, bronhospazam i dispneju ²
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	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 ulceroznog kolitisa i Kronove bolesti ⁸ , gastritis, pankreatitis, flatulencija i konstipacija
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Veoma retko	Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica ⁹
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Hiperhidroza
	Povremeno	Različite vrste osipa ²
	Veoma retko	Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih neželjenih reakcija kože. Teške kožne neželjene reakcije (SCAR), uključujući multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.
	Nepoznata učestalost	Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), fotosenzitivnost
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznata učestalost	Smanjen apetit Hipokalemija*
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma retko	Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i akutnu i hroničnu bubrežnu insuficijenciju ¹⁰
	Nepoznata učestalost	Ureterna kolika, disurija, bubrežna tubularna acidoza*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma retko	Umor i osećaj slabosti
<i>Ispitivanja</i>	Često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, gamaglutamiltransferaze i poremećaj vrednosti dobijenih u testovima funkcije jetre, zbog paracetamola; Povećanje vrednosti kreatinina i uree u krvi.
	Povremeno	Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, kreatin fosfokinaze, kreatinina, smanjenje vrednosti hemoglobina i povećanje broja

		trombocita.
--	--	-------------

Opis odabranih neželjenih dejstava:

¹ Primeri 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, tešku iscrpljenost, neobjašnjiva krvarenja i modrice i epistaksu.

² Prijavljene 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 kožne reakcije, uključujući osipe različitog tipa, pruritus, urtikariju, angioedem i ređe eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu i multiformni eritem).

³ Metabolička acidoza sa visokim anjonskim zjapom: Slučajevi metaboličke acidoze sa visokim anjonskim zjapom usled piroglutaminske acidoze zabeleženi su kod pacijenata sa faktorima rizika koji koriste paracetamol (videti odeljak 4.4). Piroglutaminska acidoza može nastati kao posledica niskog nivoa glutatona kod ovih pacijenata.

⁴ Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa indukovano lekom nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, dostupni podaci u vezi sa aseptičnim meningitisom povezanim sa upotrebom lekova iz grupe NSAIL ukazuje na reakciju preosetljivosti (zbog vremenske veze sa uzimanjem leka i nestanka simptoma posle prekida uzimanja 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).

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

⁶ Najčešće uočena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode.

⁷ Ponekad sa smrtnim ishodom, naročito kod starijih.

⁸ Videti odeljak 4.4.

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

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

*Renalna tubularna acidoza i hipokalemija zabeležene su u postmarketinškom praćenju leka, obično nakon produžene upotrebe ibuprofenske komponente u dozama višim 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 (ekvivalentno 20 kapsula ovog leka) ili više paracetamola. Uzimanje 5 g (ekvivalentno 10 kapsula ovog leka) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ukoliko pacijent ima jedan ili više faktora rizika koji su navedeni u nastavku:

- 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) Ako pacijent uzima 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. Predoziranje može dovesti do diseminovane intravaskularne koagulacije.

Kod teškog trovanja može doći do metaboličke acidoze, a protrombinsko vreme/INR može biti produžen, verovatno usled poremećaja u delovanju cirkulišućih faktora koagulacije. Može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre.

Produžena primena u dozama višim od preporučenih može dovesti do teške hipokalemije i renalne tubularne acidoze. Simptomi mogu uključiti sniženu svest 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 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 eliminacije kod predoziranja je 1,5-3 sati.

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 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: Analgetici; anilidi

ATC šifra: N02BE51

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 nerve 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, oteke i povišenu telesnu temperaturu.

Ekperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može inhibirati efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se istovremeno doziraju. U jednoj studiji, u kojoj je pojedinačna doza od 400 mg ibuprofena bila uzeta u roku od 8 sati pre ili u roku od 30 minuta nakon uzimanja tablete 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; štaviše 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 naročito pogodan za bol koji se ne ublažava primenom ibuprofena od 400 mg ili paracetamola od 1000 mg kao monoterapije, i obezbeđuje brže oslobađanje od bolova u poređenju sa ibuprofenom.

Randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije su izvedene na modelu post operativnog dentalnog bola, sa kombinovanom primenom. Studije su pokazale sledeće:

- Pomenuta fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol obezbeđuje mnogo efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) 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 (8,4 sati) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) i 1000 mg (5,2 sati, $p < 0,0001$).
- Globalna ocena studija lekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 88% ocena kao „dobro“, „vrlo dobro“ ili „odlično“ u postizanju ublažavanja bolova. Lek koji sadrži fiksnu kombinaciju ima znatno bolje dejstvo od ibuprofena 200 mg, paracetamola 500 mg i 1000 mg ($p < 0,001$, u svim slučajevima).

Jedna kapsula fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola u poređenju sa kombinacijom paracetamol 1000 mg/kodein-fosfat 30 mg ($p = 0,0001$) i jednaku efikasnost kao kombinacija ibuprofen 400 mg/kodein-fosfat 25,6 mg.

Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol ima brz početak delovanja, pri čemu je „potvrđeno primetno ublažavanje bola“ postignuto sa medijanom vremena od 15,6 minuta (doza od 1 kapsule) odnosno 18,3 minuta (doza od 2 kapsule), što je brže u poređenju sa ibuprofenom 200 mg (30,1 minut, $p < 0,001$), ibuprofenom 400 mg (23,8 minuta, $p = 0,0001$) i paracetamolom 500 mg (23,7 minuta, $p = 0,0001$). „Značajno ublažavanje bola“ za datu kombinaciju ibuprofen/paracetamol postignuto je medijanom nakon 39,3 minuta (doza od 1 kapsule) odnosno 44,6 minuta (doza od 2 kapsule), što je bilo značajno brže u poređenju sa ibuprofenom 200 mg (80,0 minuta, $p < 0,0001$), ibuprofenom 400 mg (70,5 minuta, $p = 0,0001$), paracetamolom 500 mg (50,4 minuta, $p = 0,001$) i paracetamolom 1000 mg (45,6 minuta, $p < 0,05$).

Druge randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije sprovedene su sa fiksnom kombinacijom ibuprofen/paracetamol u modelu akutnog bola nakon dentalnih hirurških intervencija. Rezultati studija pokazuju:

- Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola u poređenju sa paracetamolom 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofenom 400 mg ($p < 0,05$).
- Trajanje analgezije bilo je statistički značajno duže za ibuprofen/paracetamol (9,1 sati) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5,2 sata).
- Globalna procena fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol od strane ispitanika pokazala je visok nivo zadovoljstva, pri čemu je 93,2% ispitanika ocenilo datu kombinaciju kao „dobar“, „veoma dobar“ ili „odličan“ u postizanju olakšanja bola. Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol je ostvarila statistički značajno bolje rezultate u poređenju sa paracetamolom 1000 mg ($p < 0,0001$).

Još jedna randomizovana, dvostruko slepa, kontrolisana klinička studija sprovedena je sa fiksnom kombinacijom ibuprofen/paracetamol u lečenju hroničnog bola u kolenu. Rezultati studije pokazuju:

- Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola od paracetamola 1000 mg u kratkotrajnoj ($p < 0,01$) i dugotrajnoj terapiji ($p < 0,01$).
- Globalna procena fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol od strane ispitanika pokazala je visok nivo zadovoljstva, pri čemu je 60,2% ispitanika ocenilo datu kombinaciju kao „dobar“ ili „odličan“ u dugotrajnom lečenju bolnog kolena. Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol je postigla statistički značajno bolje rezultate u poređenju sa paracetamolom 1000 mg ($p < 0,001$).

Fiksna kombinacija ibuprofen/paracetamol obezbeđuje efikasnije ublažavanje bola u poređenju sa kombinacijom paracetamola 1000 mg / kodein-fosfata 30 mg ($p < 0,0001$) i kombinacijom 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 vezuje za proteine plazme. Ibuprofen difunduje u sinovijalnu tečnost. Koncentracije ibuprofena u plazmi nakon primene ovog leka detektuju se nakon 5 minuta, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 1–2 sata nakon primene na prazan želudac. Kada je lek uzet sa hranom, maksimalne koncentracije ibuprofena bile su niže i odložene za medijanu vremena od 25 minuta, ali je ukupni obim resorpcije bio jednak.

Biotransformacija

Ibuprofen se metaboliše u jetri do dva glavna metabolita, a izlučivanje se odvija pretežno putem bubrega, bilo u neizmenjenom obliku ili kao konjugati, uz zanemarljivu količinu nepromenjenog ibuprofena. Renalno izlučivanje je brzo i potpuno. Poluvreme eliminacije iznosi približno 2 sata.

U ograničenim studijama ibuprofen se pojavljuje u majčinom mleku u veoma niskim koncentracijama.

Nisu uočene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena kod starijih pacijenata.

Paracetamol se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je zavisno od doze. Koncentracije paracetamola iz ovog leka u plazmi mogu se detektovati nakon 5 minuta, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u periodu od 0,5–0,67 sati nakon primene na prazan želudac. Kada je ovaj lek uzet sa hranom, maksimalne koncentracije paracetamola bile su niže i odložene za medijanu od 55 minuta, ali je ukupni obim resorpcije bio jednak.

Paracetamol se metaboliše u jetri i izlučuje urinom pretežno u obliku glukuronidnih i sulfatnih konjugata, dok se oko 10% izlučuje kao konjugati sa glutathionom. Manje od 5% izlučuje se u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije iznosi približno 3 sata.

Manji hidroksilisani metabolit, koji se uobičajeno stvara u veoma malim količinama putem mikrozomalnih oksidaza u jetri i detoksikuje konjugacijom sa glutathionom, može se akumulirati nakon predoziranja paracetamolom i dovesti do oštećenja jetre.

Nisu uočene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih pacijenata.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profil ibuprofena i paracetamola primenjenih u obliku ovog proizvoda ne menjaju se kada se lek primeni kao kombinacija, bilo u jednoj ili ponovljenim dozama. Ovaj lek je formulisan tehnologijom koja omogućava istovremeno oslobađanje ibuprofena i paracetamola, čime se obezbeđuje kombinovani efekat aktivnih supstanci.

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 primenjuju trenutno prihvaćene standarde za procenu toksičnosti vezane za proces reprodukcije i razvoj nisu dostupne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav punjenja kapsule:

- Makrogol 400 (Polietilenglikol 400) (E1521)
- Propilenglikol (E 490)
- Kalijum-hidroksid (E 525)
- Voda, prečišćena

Sastav omotača – beo

- Želatin (E 441)
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol, tečni, delimično dehidratisan (E 420)
- Titan-dioksid (E 171)
- Voda, prečišćena

Sastav omotača – braon

- Želatin (E 441)
- Glicerol (E 422)
- Sorbitol, tečni, delimično dehidratisan (E 420)
- Titan-dioksid (E 171)
- Gvožđe-(III)-oksid, crveni (E 172)
- Gvožđe-(III)-oksid, žuti (E 172)
- 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

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC-Aluminium — blister sa 10 kapsula, mekih.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera sa po 10 kapsula, mekih (ukupno 20 kapsula, mekih) 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

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461217 2023

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

04.05.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2026.