САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

BlokMAX® Duo, 500 mg/200 mg, филм таблете

ИНН: paracetamol/ibuprofen

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Једна филм таблета садржи 500 mg парацетамола и 200 mg ибупрофена.
За листу свих помоћних супстанци видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Беле до скоро беле, издужене, биконвексне филм таблете са двоструким кругом са једне стране.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Лек се користи за краткотрајну терапију благог до умереног бола повезаног са: главобољом, болом у леђима, менструалним болом, зубобољом, реуматским и мишићним болом, симптомима прехладе и грипа као што су повишена телесна температура и болови у грлу.

Овај лек је посебно погодан у терапији бола који захтева јачу аналгезију него сам ибупрофен или парацетамол.

Лек BlokMAX Duo је намењен за одрасле старије од 18 година.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање
Само за краткотрајну примену (не дуже од 3 дана).
За ублажавање симптома потребно је користити најмању ефективну дозу најкраће могуће време (видети одељак 4.4).
Пацијент треба да се посаветује са својим лекаром, ако симптоми трају или се погоршају или ако је потребно лечење дуже од 3 дана.

Одрасли: једна таблета до три пута на дан. Размак између доза мора бити најмање шест сати.

Уколико не дође до ублажавања симптома након узимања једне таблете, могу се узети највише две таблете, три пута на дан. Размак између доза мора бити најмање шест сати.

Не сме се узети више од 6 таблета (3000 mg парацетамола и 1200 mg ибупрофена) током 24 сата.

Нежељена дејства се могу минимизирати применом најмање ефективне дозе за ублажавање симптома у најкраћем периоду (видети одељак 4.4).

Старији пацијенти: није потребно прилагођавање дозе (видети одељак 4.4).
Код старијих пацијената постоји већи ризик од озбиљних последица нежељених дејстава. Ако је неопходна употреба НСАИЛ, потребно је користити најмању ефективну дозу, најкраћи могући период потребан за контролу симптома. За време терапије НСАИЛ потребно је редовно пратити стање пацијената због могуће појаве гастроинтестиналног крварења.

Оштећење функције бубрега
Треба бити опрезан код дозирања ибупрофена код пацијената са оштећењем функције бубрега. Дозирање треба проценити за сваког пацијента појединачно. Дозу треба одржавати што је могуће нижом и пратити функцију бубрега (видети одељке 4.3, 4.4 и 5.2).

Код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега, дозу парацетамола треба смањити:

Степен гломеруларне филтрације	Доза
10-50 ml/min	500 mg на сваких 6 сати
< 10 ml/min	500 mg на сваких 8 сати

Овај лек је контраиндикован код пацијената са тешком бубрежном инсуфицијенцијом (видети одељак 4.3).

Оштећење функције јетре
Треба бити опрезан код дозирања ибупрофена код пацијената са оштећењем функције јетре. Дозирање треба проценити за сваког пацијента појединачно и дозу одржавати што је могуће нижом (видети одељке 4.3, 4.4 и 5.2).
Код пацијената са оштећеном функцијом јетре или *Gilbert*- овим синдромом, доза парацетамола мора се смањити или интервал дозирања продужити.
Овај лек је контраиндикован код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре (видети одељак 4.3).

Педијатријска популација
Не сме се употребљавати код деце млађе од 18 година.

Начин примене:
За оралну примену.
Таблете треба узимати са довољном количином воде (чашом воде).
Да би се минимизирала нежељена дејства, пацијентима се препоручује да узимају лек BlokMAX Duo са храном.

4.3. Контраиндикације

- Преосетљивост на ибупрофен, парацетамол или на било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.
- Код пацијената који у анамнези имају реакције преосетљивости (нпр. бронхоспазам, астма, ринитис, ангиоедем или уртикарија) повезане са узимањем ацетилсалицилне киселине или других нестреоидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ).

- Гастроинтестинално крварење или перфорације у анамнези, повезане са ранијом терапијом НСАИЛ. - Активан пептички улкус/крварење или пептички улкус/крварење у анамнези (две или више различитих епизода доказане улцерације или крварења).
- Код пацијената са поремећајима коагулације.
- Код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре, бубрега или тешком срчаном инсуфицијенцијом (NYHA класа IV) (видети одељак 4.4).
- Истовремена примена других НСАИЛ укључујући и селективне COX-2 инхибиторе и ацетилсалицилну киселину у дози већој од 75 mg дневно (видети одељак 4.5).
- Истовремена примена са другим лековима који садрже парацетамол (видети одељак 4.5).
- Током последњег триместра трудноће (видети одељак 4.6).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Ризик од предозирања парацетамолом је већи код пацијената са алкохолом изазваном инсуфицијенцијом јетре без цирозе. У случају предозирања, потребно је да се пацијент одмах обрати лекару, чак и ако се осећа добро, због ризика од одложеног озбиљног оштећења јетре.

Пријављени су случајеви метаболичке ацидозе са повећаним анјонским зјапом (енгл. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) услед пироглутаминске ацидозе код пацијената са тешким обољењима као што су тешко оштећење функције бубрега и сепса или код пацијената са неухрањеношћу или другим стањима недостатка глутатиона (нпр. хронични алкохолизам) који су дуже време били лечени парацетамолом у терапијској дози или су узимали комбинацију парацетамола и флуклоксацилина. Ако се сумња на HAGMA због пироглутаминске ацидозе, потребно је хитно прекинути лечење парацетамолом и препоручује се пажљиво праћење. Мерење 5-оксопролина у урину може бити корисно за идентификацију пироглутаминске ацидозе као основног узрока HAGMA-е код пацијената са више фактора ризика.

Нежељена дејства се могу смањити употребом најниже ефективне дозе током најкраћег могућег периода који је потребан за контролу симптома (видети одељак 4.2, и гастроинтестиналне и кардиоваскуларне ризике у наставку текста) и узимањем лека са храном (видети одељак 4.2).

Маскирање симптома постојећих инфекција
Лек BlokMAX Duo може маскирати симптоме инфекције, што може одложити увођење одговарајуће терапије и тако довести до погоршања исхода инфекције. Ово је примећено код ванболнички стечене бактеријске пнеумоније и код бактеријских компликација варичеле. Када се лек BlokMAX Duo користи за снижавање повишене телесне температуре или за ублажавање бола код инфекција, саветује се праћење инфекције. У ванболничким условима, пацијент треба да се консултује са лекаром уколико симптоми трају или се погоршавају.

Старије особе:
Старије особе имају повећану учесталост појаве нежељених реакција на НСАИЛ, посебно гастроинтестинално крварење и перфорацију, који могу бити са смртним исходом (видети одељак 4.2).

Опрез је потребан код пацијената са посебним стањима:

- Респираторни поремећаји

Код пацијената са активном бронхијалном астмом или који имају бронхијалну астму у анамнези, забележени су случајеви изненадних бронхоспазама након терапије са НСАИЛ.

- Оштећење функције јетре

Употреба парацетамола у дозама већим од препоручених може довести до хепатотоксичности, па чак и до оштећења јетре и смрти. Такође, код пацијената са оштећеном функцијом јетре или историјом обољења јетре, а који су на дуготрајној терапији ибупрофеном или парацетамолом, требало би редовно пратити функцију јетре, јер је забележено да ибупрофен има мањи и пролазни утицај на ензиме јетре.
Тешке реакције јетре, укључујући жутицу и случајеве хепатитиса са смртним исходом, иако ретке, забележене су приликом примене ибупрофена као и код других НСАИЛ. Ако су тестови јетре абнормални дуже време или се погоршавају, или ако клинички знаци и симптоми указују на развој болести јетре или ако се јаве системске манифестације (нпр. еозинофилија, осип, итд.), примену ибупрофена треба прекинути. Забележено је да обе активне супстанце овог лека доводе до хепатотоксичности, чак и инсуфицијенције јетре, посебно парацетамол. Због хепатотоксичности, током лечења мора се избегавати унос алкохола.
Пацијентима треба саветовати да истовремено не узимају друге лекове који садрже парацетамол или ибупрофен.

- Оштећење функције бубрега

Саветује се опрез при примени парацетамола код пацијената са умереном и тешком инсуфицијенцијом бубрега. За компоненту ибупрофен овог лека - треба бити опрезан код започињања лечења ибупрофеном код пацијената са дехидратацијом или оштећењем функције бубрега. Два главна метаболита ибупрофена излучују се углавном урином, а оштећење бубрежне функције може довести до њихове акумулације. Значај ове појаве је непознат. Употреба НСАИЛ може довести до погоршања функције бубрега. Дозу треба одржавати што је могуће нижом, а процену бубрежне функције треба извршити пре почетка терапије, и редовно је процењивати након тога.

- Истовремена употреба АСЕ инхибитора или антагониста рецептора за ангиотензин, антиинфламаторних лекова и тиазидних диуретика

Истовремена употреба лека који инхибира ангиотензин конвертујући ензим (АСЕ инхибитор или антагонист рецептора за ангиотензин), антиинфламаторног лека (НСАИЛ или СОХ-2 инхибитор) и тиазидног диуретика повећава ризик од оштећења бубрега. То укључује и употребу лекова са фиксном комбинацијом који садрже више од једне од ових класа лекова. Код истовремене употребе ових лекова треба чешће пратити вредности серумског креатинина, посебно при увођењу ове комбинације лекова. Комбинацију лекова из ове три класе треба примењивати са опрезом, посебно код старијих пацијената или оних са већ постојећим оштећењем функције бубрега.

- Кардиоваскуларни и цереброваскуларни ефекти:

Потребан је одговарајући мониторинг и медицински савет за лечење пацијената са повишеним крвним притиском или благом до умереном конгестивном срчаном инсуфицијенцијом у анамнези, с обзиром на то да су задржавање течности и едем пријављени у вези са НСАИЛ терапијом.

Клиничка испитивања показују да примена ибупрофена, посебно у великим дозама (2400 mg дневно) може бити повезана са благо повећаним ризиком од артеријских тромбоемболичких догађаја (нпр. инфаркт миокарда или мождани удар). У целини, епидемиолошке студије не наводе да су мале дозе

ибупрофена (нпр. ≤ 1200 mg дневно) повезане са повећаним ризиком од артеријских тромбоемболијских догађаја.
Пацијенти са неконтролисаном хипертензијом, конгестивном срчаном инсуфицијенцијом (NYHA II-III), дијагностикованом исхемијском болешћу срца, болешћу периферних артерија, и/или цереброваскуларном болешћу могу се лечити ибупрофеном само након пажљивог разматрања а примену великих доза (2400 mg/дан) треба избегавати.
Примену лека такође треба пажљиво размотрити пре почетка дуготрајне терапије код пацијената са факторима ризика за кардиоваскуларне догађаје (нпр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), посебно уколико су потребне велике дозе ибупрофена (2400 mg/дан).

Случајеви Коунисовог синдрома пријављени су код пацијената који су у терапији користили лек ибупрофен. Коунисов синдром дефинише се као скуп кардиоваскуларних симптома насталих као последица алергијске или реакције преосетљивости повезане са констрикцијом коронарних артерија и која може довести до инфаркта миокарда.

- Гастроинтестинално крварење, улцерације и перфорације:

Гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација (манифестују се као мелена или хематемеза), који могу бити са смртним исходом, пријављени су везано за примену НСАИЛ у било ком тренутку лечења, са симптомима упозорења или без њих, са озбиљним гастроинтестиналним стањима у анамнези или без њих.

Ризик од гастроинтестиналног крварења, улцерације или перфорације је већи са повећањем доза НСАИЛ, код пацијената са историјом пептичког улкуса, посебно са компликацијама крварења или перфорацијом (видети одељак 4.3), као и код старијих особа. Ови пацијенти би требало да започну лечење најмањом расположивом дозом. Код ових пацијената, а такође и за пацијенте који захтевају истовремену примену ниске дозе ацетилсалицилне киселине или других лекова који би могли повећати гастроинтестинални ризик треба размотрити комбиновану терапију протективним лековима (нпр. мисопристол или инхибитори протонске пумпе), (видети одељак 4.5).
Пацијенти са историјом гастроинтестиналне токсичности, посебно старије особе, треба да пријаве све неуобичајене абдоминалне симптоме (посебно гастроинтестинално крварење), посебно у почетним фазама лечења.
Саветује се опрез пацијентима који истовремено узимају лекове који могу повећати ризик од улцерације или крварења, као што су орални кортикостероиди, антикоагуланси као што је варфарин, селективни инхибитори поновног преузимања серотонина или антитромботици као што је ацетилсалицилна киселина (видети одељак 4.5).
Када дође до појаве гастроинтестиналног крварења или улцерације код пацијената који узимају ибупрофен, терапију треба обуставити. НСАИЛ треба пажљиво давати пацијентима са историјом гастроинтестиналних обољења (улцерозни колитис, Кронова болест), јер може доћи до погоршања ових стања (видети одељак 4.8).

- Системски еритемски лупус (СЛЕ) и мешовита обољења везивног ткива:

Пацијенти са системским еритемским лупусом (СЛЕ) као и пацијенти са мешовитим обољењем везивног ткива имају повећани ризик од асептичног менингитиса са симптомима као што су укочен врат, главобоља, мучнина, повраћање, повишена телесна температура или дезоријентација (видети одељак 4.8).

- Тешке нежељене реакције на кожи *(SCAR)*:

Тешке нежељене реакције на кожи (SCAR), укључујући ексфолијативни дерматитис, мултиформни еритем, *Steven-Johnson*-ов синдром (SJS), токсичну епидермалну некролизу (TEN), реакције на лек са еозинофилијом и системским симптомима (DRESS) акутну генерализовану егзантематозну пустулозу (AGEP) које могу бити животно угрожавајуће или имати смртни исход, пријављене су у вези са употребом ибупрофена (видети одељак 4.8). У највећем броју случајева до појаве ових реакција долази током првог месеца лечења. Ако се појаве знакови и симптоми који упућују на те реакције, примену ибупрофена треба одмах прекинути и размотрити другу терапију (према потреби).

- Посебне мере опреза

После дуготрајног лечења (> 3 месеца) аналгетицима уз употребу лека сваког другог дана или чешће, може доћи до развоја или погоршања главобоље. Главобољу изазвану прекомерном употребом аналгетика (главобоља због прекомерне употребе лекова, енгл. *medication-overuse headache*- MOH) не треба лечити повећањем дозе. У таквим случајевима треба прекинути употребу аналгетика уз консултацију са лекаром.

Овај лек садржи мање од 1mmol натријума (23 mg) по дози, тј. суштински је без натријума.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Овај лек (као и било који лек који садржи парацетамол) је контраиндикован у комбинацији са другим лековима који садрже парацетамол - повећан ризик за настанак озбиљних нежељених дејстава (видети одељак 4.3).

Овај лек (као и било који други лек који садржи ибупрофен и НСАИЛ) је контраиндикован у комбинацији са:
• ацетилсалицилном киселином
Истовремена употреба ибупрофена и ацетилсалицилне киселине се генерално не препоручује због могућег погоршања нежељених дејстава.
• другим НСАИЛ укључујући и селективне COX-2 инхибиторе, због повећаног ризика за настанак нежељених дејстава (видети одељак 4.3).

Овај лек (као и било који други лек који садржи парацетамол) треба користити са опрезом у комбинацији са:
• Хлорамфениколом: може доћи до повећања концентрације хлорамфеникола у плазми.
• Флуклоксацилином: потребан је опрез при истовременој примени парацетамола и флуклоксацилина, јер је истовремена примена тих лекова повезана са метаболичком ацидозом са повећаним анјонским зјапом (енгл. *high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) услед пироглутаминске ацидозе, посебно код пацијената код којих су присутни фактори ризика (видети одељак 4.4).
• Холестирамином: холестирамин смањује брзину ресорпције парацетамола. Због тога, ако је потребна максимална аналгезија, холестирамин не треба узимати у току сат времена од узимања лека.
• Метоколопрамидом и домперидоном: метоклопрамид и домперидон повећавају ресорпцију парацетамола. Међутим, не мора се избегавати истовремена употреба ових лекова.
• Варфарином: продуженом редовном употребом парацетамола се може појачати антикоагулантно дејство варфарина и других кумаринских деривата са повећањем ризика од крварења; повремена употреба нема значајно дејство.

Овај лек (као и било који други лек који садржи ибупрофен и НСАИЛ) треба користити са опрезом у комбинацији са:

• Антикоагулансима: НСАИЛ могу појачати дејство антикоагуланаса, нпр. варфарин (видети одељак 4.4).
• Антихипертензивима: НСАИЛ може смањити дејство ових лекова.
• Антиагрегационим лековима и селективним инхибиторима поновног преузимања серотонина (ССРИ): повећан ризик од појаве гастроинтестиналног крварења (видети одељак 4.4).
• Ацетилсалицилном киселином: Експериментални подаци наводе да ибупрофен може компетитивно да инхибира дејство малих доза аспирина (ацетилсалицилне киселине) на агрегацију тромбоцита када се примењују истовремено. Иако постоје неизвесности у погледу екстраполације ових података на клиничку ситуацију, не може се искључити могућност да регуларна редовна, дуготрајна употреба ибупрофена може смањити кардиопротективни ефекат мале дозе аспирина (ацетилсалицилне киселине). Нема клинички релевантног ефекта који се сматра вероватним код повремене употребе ибупрофена (видети одељак 5.1).
• Кардиотоничним гликозидима: НСАИЛ могу погоршати срчану инсуфицијенцију, смањити брзину гломеруларне филтрације и повећати концентрацију гликозида у плазми.
• Циклоспорином: повећан ризик од нефротоксичности.
• Кортикостероидима: повећан ризик од појаве гастроинтестиналног улкуса или крварења (видети одељак 4.4)
• Диуретицима: смањено дејство диуретика. Диуретици могу повећати ризик од нефротоксичности НСАИЛ.
• Литијумом: смањена елиминација литијума.
• Метотрексатом: смањена елининација метотрексата.
• Мифепристоном: НСАИЛ не треба користити 8-12 дана након узимања мифепристона, јер НСАИЛ може да умањи дејство мифепристона.
• Хинолонским антибиотицима: подаци на животињама наводе да НСАИЛ могу да повећају ризик од конвулзија које су повезане са применом хинолонских антибиотика. Пацијенти који узимају НСАИЛ и хинолоне могу имати повећан ризик од настанка конвулзија.
• Такролимусом: могући повећан ризик од нефротоксичности када се НСАИЛ примењују са такролимусом.
• Зидовудином: повећан ризик од хематолошке токсичности када се НСАИЛ дају истовремено са зидовудином. Постоји доказ за повећан ризик од настанка хемартрозе и хематома код ХИВ (+) особа са хемофилијом које примају истовремену терапију зидовудином и ибупрофеном.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Трудноћа
Нема искуства о примени овог лека код трудница.

Конгениталне абнормалности су пријављене у вези са применом лекова из групе НСАИЛ код људи; међутим, имају ниску учесталост и изгледа да не прате никакав утврђен образац. У погледу познатих утицаја НСАИЛ на развој феталног кардиоваскуларног система (ризик од превременог затварања ductus arteriosus-a), употреба у последњем триместру је контраиндикована. Почетак порођаја може бити одложен и трајање продужено уз повећану тенденцију крварења и код мајке и детета (видети одељак 4.3). Од 20. недеље трудноће и касније, примена лека BlokMax Duo може узроковати олигохидрамнион услед оштећења функције бубрега плода. То се може догодити убрзо након почетка терапије и обично је реверзибилно након прекида терапије. Осим тога, пријављена су сужења ductus arteriosus-a након примене у другом триместру, од којих се већина повукла након престанка лечења. Због тога лек BlokMax Duo не треба примењивати током првог и другог триместра трудноће или порођаја осим ако потенцијална корист за пацијента превазилази потенцијални ризик за фетус.

Ако се лек BlokMax Duo примењује код жена које планирају трудноћу или током првог и другог триместра трудноће, потребно је примењивати најмању дозу током најкраћег периода неопходног за терапију. Пажљиво праћење ради откривања могуће појаве олигохидрамниона и сужења ductus arteriosus-а треба размотрити након изложености леку BlokMax Duo током неколико дана почевши од 20. гестацијске недеље и надаље. Примена лека BlokMax Duo мора се прекинути ако се утврди олигохидрамнион или сужење ductus arteriosus-а.
Према томе, ако је могуће, треба избегавати употребу овог лека у првих шест месеци трудноће, а његова употреба је контраиндикована у последња три месеца трудноће (видети одељак 4.3).

За време трећег триместра трудноће, сви инхибитори синтезе простагландина могу изложити фетус следећим ризицима:
- кардиопулмоналној токсичности (са прераним сужењем/затварањем *ductus arteriosus*-а и плућном хипертензијом);
- бубрежној инсуфицијенцији (видети горе наведено).

Код мајке и новорођенчета, на крају трудноће могу довести до:
- могућег продужења времена крварења, антиагрегационог ефекта који може да настане чак и при веома малим дозама;
- инхибиције контракције утеруса што може довести до одлагања или успоравања порођаја.
Због тога је лек BlokMax Duo контраиндикован током трећег триместра трудноће (видети одељак 4.3).

Дојење

Ибупрофен и његови метаболити могу у веома малим количинама (0,0008% од дозе мајке) проћи у мајчино млеко. Нема штетних дејстава на одојче.
Парацетамол се излучује у мајчино млеко, али не у клинички значајној количини. Према доступним објављеним подацима у вези са парацетамолом, дојење није контраиндиковано.
Због тога није неопходно прекидати дојење за краткотрајно лечење препорученом дозом овог лека.

Плодност:

Употреба овог лека може негативно утицати на плодност код жена, стога се не препоручује женама које планирају трудноћу.
Постоје неки докази да лекови који инхибирају синтезу циклооксигеназе/простагландина, као што је ибупрофен, могу узроковати смањену плодност код жена услед утицаја на овулацију. Овај ефекат је реверзибилан по престанку лечења.
Код жена које имају потешкоћа са зачећем или које су подвргнуте испитивању плодности, треба размотрити прекид лечења овим леком.

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Нежељена дејства као што су вртоглавица, поспаност, замор и поремећаји вида су могући након узимања лекова из групе НСАИЛ. Пацијенти код којих се јаве ова нежељена дејства не треба да управљају возилом или да рукују машинама.

4.8. Нежељена дејства

Клиничка испитивања фиксне комбинације парацетамол/ибупрофен нису указала на друга нежељена дејства осим оних која су утврђена за ибупрофен и парацетамол када се примењују појединачно.
У табели у наставку текста су наведена нежељена дејства на основу података о фармаковигиланци, која су се јављала код пацијената који су узимали само ибупрофен или само парацетамол засебно, краткорочно или дугорочно.
Нежељени догађаји који су повезани са појединачном применом ибупрофена и парацетамола наведени су у табели која следи и сврстани су према класи система органа и према учесталости појављивања. Учесталост нежељених дејстава је дефинисана на следећи начин: веома често (≥1/10), често (≥1/100 до <1/10), повремено (≥1/1000 до <1/100), ретко (≥1/10000 до <1/1000), веома ретко (<1/10000), непозната учесталост (не може се проценити на основу расположивих података).
У свакој групи према учесталости, нежељена дејства су наведена према опадајућем степену тежине.

Поремећаји крви и лимфног система	Веома ретко	Поремећаји хематопоезе (агранулоцитоза, анемија, апластична анемија, хемолитичка анемија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија и тромбоцитопенија).[1]
Поремећаји имунског система	Веома ретко	Реакције преосетљивости као што су неспецифичне реакције преосетљивости и анафилактичке реакције. Тешке реакције преосетљивости.[2]
Психијатријски поремећаји	Веома ретко	Конфузија, депресија и халуцинације.
Поремећаји нервног система	Повремено	Главобоља и вртоглавица.
	Веома ретко	Парестезија, оптички неуритис и сомноленција. Пријављени су изоловани случајеви асептичног менингитиса код пацијената који имају аутоимунске поремећаје (као што су системски еритемски лупус и мешовита болест везивног ткива) током терапије ибупрофеном (видети одељак 4.4).
Поремећаји ока	Веома ретко	Поремећај вида.
Поремећаји уха и лабиринта	Веома ретко	Тинитус и вертиго.
Кардиолошки поремећаји	Веома ретко	Срчана инсуфицијенција и едем.
	Непознато	Коунисов синдром
Васкуларни поремећаји	Веома ретко	Хипертензија.
Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји	Веома ретко	Реактивност дисајних путева укључујући: астму, погоршање астме, бронхоспазам и недостатак ваздуха.
Гастроинтестинални	Често	Абдоминални бол, дијареја, диспепсија,

поремећаји		мучнина, нелагодност у стомаку, повраћање.
	Повремено	Флатуленција и констипација. Гастроинтестинални улкуси, перфорација или гастроинтестинално крварење (видети одељак 4.4). Улцерозни стоматитис, егзацербација колитиса и Кронова болест након примене лека (видети одељак 4.4). Гастритис и панкреатитис су пријављени мање учестало.
Хепатобилијарни поремећаји	Веома ретко	Поремећај функције јетре, хепатитис и жутица.[3]
Поремећаји коже и поткожног ткива	Повремено	Различити осипи на кожи, укључујући пруритус и уртикарију. Ангиоедем и оток лица.
	Веома ретко	Хиперхидроза, пурпура и фотосензитивност. Ексфолијативна дерматоза. Тешке нежељене реакције на кожи (SCAR) (укључујући мултиформни еритем, ексфолијативни дерматитис, *Stevens-Johnson*-ов синдром и токсичну епидермалну некролизу.)
	Непознато	Реакција лека са еозинофилијом и системским симптомима (DRESS синдром), акутна генерализована егзантематозна пустулоза (AGEP).
Поремећаји бубрега и уринарног система	Веома ретко	Нефротоксичност у различитим облицима, укључујући интерстицијални нефритис, нефротски синдром и акутну или хроничну бубрежну инсуфицијенцију.
Поремећаји метаболизма и исхране	Непознато	Ацидоза са високим анјонским зјапом[4]
Општи поремећаји и реакције на месту примене	Веома ретко	Замор и осећај слабости.
Испитивања	Често	Повећање вредности аланин аминотрансферазе, гама глутамилтрансферазе и измењени параметри показатеља функције јетре након примене парацетамола. Повећање концентрације креатинина и урее у крви.
	Повремено	Повећање вредности аспартат аминотрансферазе, повећање алкалне фосфатазе у крви, повећање креатин

		фосфокиназе у крви, смањење концентрације хемоглобина, а повећање броја тромбоцита.

Опис одабраних нежељених реакција:
[1] Први знаци су: повишена телесна температура, бол у грлу, површинске улцерације у устима, симптоми слични грипу, тешка исцрпљеност, необјашњиво крварење и појава модрица, крварење из носа.
[2] Симптоми могу укључивати: оток лица, језика и ларинкса, недостатак ваздуха, тахикардију, хипотензију, (анафилактичка реакција, ангиоедем или васкуларни или животно угрожавајући шок).
[3] Код предозирања парацетамолом могу се јавити акутна инсуфицијенција јетре, инсуфицијенција јетре, некроза јетре и оштећење функције јетре (видети одељак 4.9).
[4] Случајеви метаболичке ацидозе са повећаним анјонским зјапом због пироглутаминске ацидозе примећени су код пацијената са факторима ризика који су примењивали парацетамол (видети одељак 4.4). Пироглутаминска ацидоза може се појавити као последица ниског нивоа глутатиона код ових пацијената.

Клиничке студије указују да употреба ибупрофена, посебно у великим дозама (2400 mg дневно), може бити повезана са благим повећањем ризика од артеријских тромботских догађаја (на пример инфаркта миокарда или можданог удара) (видети одељак 4.4).

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије
Национални центар за фармаковигиланцу
Војводе Степе 458, 11221 Београд
Република Србија
факс: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Предозирање

Парацетамол
Оштећење јетре је могуће код одраслих који узму 10 g (еквивалентно 20 таблета) или више парацетамола. Гутање 5 g (еквивалентно 10 таблета) или више парацетамола може довести до оштећења јетре, ако пацијент има један или више фактора ризика који су наведени у наставку:
а) ако је на дуготрајној терапији карбамазепином, фенобарбитоном, фенитоином, примидоном, рифампицином, кантарионом или другим лековима који индукују ензиме јетре,
б) ако редовно конзумира алкохол у количинама већим од дозвољених,

ц) ако постоји вероватноћа да има мањак глутатиона, нпр. због поремећаја у исхрани, цистичне фиброзе, ХИВ инфекције, гладовања, кахексије.

Симптоми предозирања
Симптоми предозирања парацетамолом у првих 24 сата укључују бледило, мучнину, повраћање, анорексију и бол у стомаку. Оштећење јетре може постати очигледно 12 до 48 сати након ингестије, када дође до поремећаја вредности добијених тестовима функције јетре. Може доћи до поремећаја метаболизма глукозе и метаболичке ацидозе. Код тешких тровања, инсуфицијенција јетре може се развити до енцефалопатије, крварења, хипогликемије, церебралног едема и смрти. Акутна бубрежна инсуфицијенција са акутном тубуларном некрозом, на коју указује снажан бол у крстима, хематурија и протеинурија, може се развити чак и у одсуству тешких бубрежних оштећења. Пријављени су случајеви срчане аритмије и панкреатитиса.

Лечење предозирања
Тренутно лечење је од суштинског значаја за управљање предозирањем парацетамолом. Упркос томе што нема значајних раних симптома, пацијенте треба одмах одвести у болницу ради хитне медицинске пажње. Симптоми могу бити ограничени на мучнину или повраћање и на тај начин могу да не укажу на озбиљност предозирања или на ризик од оштећења органа.
Лечење треба да је у складу са утврђеним смерницама за лечење предозирања.
Ако се предозирање догодило унутар сат времена, треба размотрити терапију активним угљем. Одређивање концетрације парацетамола у плазми треба спровести након 4 или више сати од предозирања (концентрације измерене раније су непоуздане).
Терапија N-ацетилцистеином може се користити до 24 сата након предозирања парацетамолом, али се максимални заштитни ефекат постиже до 8 сати након предозирања. Ефективност антидота нагло опада након овог периода.
Уколико је потребно, N-ацетилцистеин се може применити интравенски, у складу са утврђеним распоредом дозирања. Уколико пацијент не повраћа, и знатно је удаљен од болнице, одговарајућа замена може бити орална примена метионина.
Лечење пацијената са озбиљном бубрежном дисфункцијом, код којих је прошло више од 24 сата након предозирања парацетамолом, треба спровести у складу са одговарајућим смерницама.

Ибупрофен
Симптоми предозирања
Већина пацијената који су узели клинички значајне количине НСАИЛ неће имати теже реакције од мучнине, повраћања, епигастричног бола или, ретко, дијареје. Такође се могу јавити и тинитус, главобоља и гастроинтестинално крварење. Код озбиљнијих тровања, токсичност се огледа деловањем на централни нервни систем, манифестујући се као поспаност, повремено узбуђење и дезоријентација или кома. Пацијенти повремено развијају конвулзије. Код озбиљних тровања може доћи до метаболичке ацидозе, а протромбинско време/INR може бити продужено, највероватније због интерференције са дејством циркулишућих фактора коагулације. Код дехидрираних пацијената може доћи до акутне бубрежне инсуфицијенције и оштећења јетре. Код астматичара је могуће погоршање астме.
Продужена примена већих доза од препоручених или предозирање може да доведе до реналне тубуларне ацидозе и хипокалемије.
Лечење предозирања
Лечење треба да буде симптоматско и супортивно и треба да укључи одржавање проходности дисајних путева, праћење срчаног рада и виталних знакова док стање пацијента не постане стабилно.
Потребно је размислити о оралној примени активног угља уколико се пацијент обрати лекару у року од 1 сата од гутања потенцијално токсичне количине. У случају честих или продужених конвулзија, треба да се примени терапија интравенским диазепамом или лоразепамом.

У случају астме дати бронходилататоре.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: аналгетици, анилиди
АТС шифра: N02BE51

Фармаколошко дејство ибупрофена и парацетамола се разликује према месту и начину деловања. Ови комплементарни начини деловања су такође синергистички што доводи до већег антиноцицептивног и антипиретичког дејства, него што је дејство појединачних лекова.

Ибупрофен је лек из групе НСАИЛ чије је дејство на инхибицију синтезе простагландина потврђено на моделима са животињама које имају инфламацију. Простагландини чине ноцицептивне аферентне нервне завршетке осетљивим на медијаторе као што је брадикинин. Ибупрофен доводи до аналгетског ефекта тако што долази до периферне инхибиције циклоксигеназе-2 (COX-2) изоензима са последичним смањењем сензибилизације ноцицептивних нервних завршетака. Такође је показано да ибупрофен инхибира миграцију индукованих леукоцита на места инфламације. Ибупрофен има значајан утицај на кичмену мождину, делимично због способности инхибиције активности COX. Антипиретичко дејство ибупрофена је последица централне инхибиције синтезе простагландина у хипоталамусу. Ибупрофен реверзибилно инхибира агрегацију тромбоцита. Код људи, ибупрофен смањује бол узрокован инфламацијом, оток и повишену телесну температуру.
Експериментални подаци указују на то да ибупрофен може компетитивно инхибирати ефекат малих доза ацетилсалицилне киселине на агрегацију тромбоцита када се истовремено дозирају. Неке фармакодинамске студије показале су да је дошло до смањења ефекта ацетилсалицилне киселине на стварање тромбоксана или агрегацију тромбоцита када је једнократна доза од 400 mg ибупрофена узета у року од 8 сати пре или у року од 30 минута након узимања таблета ацетилсалицилне киселине са тренутним ослобађањем (81 mg). Иако постоје несигурности у погледу екстраполације ових података у клиничку ситуацију, не може се искључити могућност да редовна, дуготрајна употреба ибупрофена може смањити кардиопротективни ефекат мале дозе ацетилсалицилне киселине. Сматра се да при повременој примени ибупрофена клинички релевантно дејство није вероватно (видети одељак 4.5).

Тачан механизам дејства парацетамола још увек није у потпуности дефинисан, али постоје значајни докази који подржавају хипотезу централног антиноцицептивног ефекта. Резултати различитих биохемијских тестова указују на инхибицију централне COX-2 ензимске активности. Парацетамол такође може стимулисати активност опадајућих 5-хидрокситриптамин (серотонин) путева који инхибирају пренос ноцицептивних сигнала у кичменој мождини. Студије показују да је парацетамол веома слаб инхибитор периферних COX-1 и COX-2 изоензима.
Клиничка ефикасност ибупрофена и парацетамола је показана код бола који је повезан са главобољом, зубобољом, дисменорејом, као и повишеном телесном температуром; штавише ефикасност је показана код пацијената са болом и повишеном телесном температуром који су у вези са прехладом и грипом, и болом у грлу, болом у мишићима или повредама меких ткива и болом у леђима.
Овај лек је нарочито погодан у терапији бола који захтева јаче олакшање бола него када се примењују појединачно ибупрофен од 400 mg или парацетамол од 1000 mg или као аналгетик да би олакшао бол брже од ибупрофена.

Клиничка ефикасност

Резиме клиничких података након примене 2 таблете

Рандомизоване, двоструко слепе, плацебо контролисане студије су изведене са комбинацијом помоћу модела акутног постоперативног денталног бола. Студије су показале следеће:

• Овај лек обезбеђује много ефикасније ослобађање од бола од парацетамола 1000 mg ($p < 0,0001$) и ибупрофена 400 mg ($p < 0,05$) што је клинички и статистички значајно.

Овај лек има брз почетак дејства са „потврђеним аналгетским ефектом" који се постиже за око 18,3 минута. Почетак дејства је значајно бржи од ибупрофена 400mg (23,8минута, p=0,0015). „Јачи аналгетски ефекат" се код овог лека постиже за око 44,6 минута, што је значајно брже од ибупрофена 400 mg (70,5 минута, $p < 0,0001$).

• Трајање аналгетског ефекта је значајно дуже код овог лека (9,1 сат) у поређењу са парацетамолом 500 mg (4 сата) и 1000 mg (5 сати).

Рандомизована, двоструко слепа, плацебо контролисана студија је изведена са овим леком који је коришћен за лечење хроничног бола у колену. Студија је показала:

• Лек омогућава ефикасније ослобађање од болова него 1000 mg парацетамола у краткорочној терапији ($p < 0,01$) и дугорочној терапији ($p < 0,01$).

5.2. Фармакокинетички подаци

Ибупрофен

Ресорпција

Ибупрофен се добро ресорбује из гастроинтестиналног тракта. Ибупрофен из овог лека је детектован у плазми након 5 минута, а максимална концентрација у плазми постигнута је у року од 1-2 сата након узимања на празан желудац. Након узимања са храном, максимална концентрација ибупрофена у плазми је била нижа и постигнута је касније за медијану времена од 25 минута, али је укупни степен ресорпције био еквивалентан.

Дистрибуција

Ибупрофен се у великој мери везује за протеине плазме. Ибупрофен прелази у синовијалну течност.

Биотрансформација

Ибупрофен се метаболише у јетри до два велика метаболита који се највећим делом излучују путем бубрега, било слободни или у коњугованом облику, заједно са занемарљивом количином непромењеног ибупрофена.

Елиминација

Екскреција путем бубрега је и брза и потпуна. Полувреме елиминације је око 2 сата. У ограниченом броју студија, ибупрофен се појављује у мајчином млеку у веома малим концентрацијама.

Нема значајне разлике у фармакокинетичком профилу ибупрофена код старијих особа.

Парацетамол

Ресорпција

Парацетамол се брзо ресорбује из гастроинтестиналног тракта.

Дистрибуција

Везивање за протеине плазме је занемарљиво у уобичајеним терапијским концентрацијама, иако је дозно зависно. Након узимања овог лека, парацетамол је у плазми детектован након 5 минута са максималном концентрацијом у плазми постигнутом у року од 0,5- 0,67 сати после узимања на празан

стомак. Након узимања са храном максимална концентрација парацетамола у плазми је била нижа и постигнута је касније за медијану времена од 55 минута, али је укупан обим ресорпције еквивалентан.

Биотрансформација
Парацетамол се метаболише у јетри.
Мање хидроксилираних метаболита, који се обично производе у веома малим количинама комбинованим процесом оксидације у јетри и детоксикују се процесом коњугације са глутатионом из јетре, могу да се акумулирају након предозирања парацетамолом и да изазову оштећење јетре.
Нема значајне разлике у фармакокинетичком профилу парацетамола код старијих особа.

Елиминација
Парацетамол се излучује урином, углавном као глукуронид и сулфатни коњугат, при чему је око 10% у облику глутатион коњугата. Мање од 5% се излучује као непромењени парацетамол. Полувреме елиминације је око 3 сата.
Биорасположивост и фармакокинетички профили ибупрофена и парацетамола узетих у овом леку нису промењени у односу на то када се узму у комбинацији, као једна или поновљена доза.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Токсиколошки безбедносни профил ибупрофена и парацетамола је утврђен у експериментима на животињама и из великог клиничког искуства на људима. Нема нових претклиничких података од значаја за лекаре који прописују лек који би били допуна већ наведеним подацима у овом Сажетку карактеристика лека.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Таблетно језгро:
Скроб, кукурузни
Повидон К 30
Кроскармелоза-натријум
Целулоза, микрокристална
Силицијум-диоксид, колоидни, безводни
Глицерол-дибехенат

Облога таблете:
Opadry White
Поливинил-алкохол, делимично хидролизован
Талк
Титан-диоксид
Глицерол-монокаприлокапрат
Натријум-лаурилсулфат

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Унутрашње паковање је блистер од беле PVC/PVDC/алуминијумске чврсте фолије. Један блистер садржи 10 филм таблета.
Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 10 филм таблета (1 блистер) или 20 филм таблета (2 блистера) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Нема посебних захтева.
Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Милентија Поповића 5а,
Београд

8. БРОЈ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

BlokMAX Duo 10 x 500mg/200mg
Број дозволе: 003400166 2025

BlokMAX Duo 20 x 500mg/200mg
Број дозволе: 003400253 2025

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 20.01.2021.
Датум обнове дозволе: 19.06.2026.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Jun, 2026.