

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

BlokMAX Duo 500 mg/200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg paracetamola i 200 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijele do gotovo bijele, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete dimenzija (21 mm x 10,5 mm) $\pm$ 0,5 mm označene dvostrukim krugom s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek je indiciran za povremeno liječenje umjerene boli povezane s glavoboljom (ne migrenom), boli u leđima, menstrualnom boli, zuboboljom, reumatskom i mišićnom boli, simptomima prehlade i gripe, grloboljom i vrućicom.

Ovaj je lijek osobito pogodan za bol koja zahtijeva jaču analgeziju od one koje se postiže ibuprofenom ili paracetamolom u monoterapiji.

BlokMAX Duo je namijenjen za odrasle starije od 18 godina.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Bolesnik se treba obratiti liječniku ako se simptomi ne povuku ili se pogoršaju te ako je lijek potrebno koristiti dulje od 3 dana.

Odrasli: Uzima se jedna tableta do tri puta na dan. Interval između doza treba biti najmanje 6 sati.

Ako se dozom od jedne tablete ne mogu kontrolirati simptomi, smiju se uzeti najviše dvije tablete tri puta na dan. Interval između doza treba biti najmanje 6 sati.

U razdoblju od 24 sata ne smije se uzeti više od 6 tableta (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena).

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najmanje učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za olakšavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Nisu potrebne posebne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe imaju povećan rizik od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se primjena NSAIL-a smatra nužnom, potrebno je primjenjivati najmanju učinkovitu dozu tijekom najkraćeg razdoblja. Tijekom liječenja NSAIL-om bolesnika treba redovito nadzirati zbog mogućeg gastrointestinalnog krvarenja.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ibuprofen se mora oprezno dozirati. Doziranje je potrebno individualno prilagoditi. Treba primjenjivati što je moguće manju dozu te pratiti funkciju bubrega (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

U bolesnika sa zatajenjem bubrega potrebno je smanjiti dozu paracetamola:

Brzina glomerularne filtracije	Doza
10 - 50 ml/min	500 mg svakih 6 sati
< 10 ml/min	500 mg svakih 8 sati

Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ibuprofen se mora oprezno dozirati. Doziranje je potrebno individualno prilagoditi te primjenjivati što je moguće manju dozu (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili Gilbertovim sindromom, doza paracetamola mora se smanjiti ili produljiti interval doziranja.

Ovaj lijek je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Lijek nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Tablete treba popiti s čašom vode.

Za smanjenje nuspojava preporučuje se da bolesnici uzimaju BlokMAX Duo uz hranu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na ibuprofen, paracetamol ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- U bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, angioedem, astmu, rinitis ili urtikariju) povezane s acetilsalicilatnom kiselinom ili nekim drugim nesteroidnim protuupalnim lijekom (NSAIL).
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija povezani s prethodnim liječenjem NSAIL-ovima u anamnezi.
- Aktivan ili rekurentan peptički ulkus/hemoragija u anamnezi (dvije ili više odvojenih epizoda dokazanih ulkusa ili krvarenja).
- U bolesnika s poremećajima koagulacije.
- U bolesnika s teškim zatajenjem jetre, teškim zatajenjem bubrega ili teškim zatajenjem srca (NYHA IV stupanj) (vidjeti dio 4.4).
- Istodobna primjena s NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2) i acetilsalicilatnu kiselinu u dozama višim od 75 mg na dan (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol (vidjeti dio 4.5).
- Tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rizik povezan s predoziranjem paracetamolom veći je u bolesnika s alkoholom uzrokovanim zatajenjem jetre bez simptoma ciroze. U slučaju predoziranja potrebno se odmah obratiti liječniku, čak i ako se bolesnik dobro osjeća, jer postoji rizik od odgođenog ozbiljnog oštećenja jetre.

Prijavljeni su slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom (engl. *high anion gap*

metabolic acidosis, HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze u bolesnika s teškim bolestima kao što su teško oštećenje bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam) koji su tijekom duljeg razdoblja liječeni paracetamolom u terapijskoj dozi ili kombinacijom paracetamola i flukloksacilina. Ako se sumnja na HAGMA-u zbog piroglutamatne acidoze, preporučuje se hitan prekid liječenja paracetamolom i pomno praćenje. Mjerenje 5-oksoprolina u urinu može biti korisno za utvrđivanje piroglutamatne acidoze kao podležećeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Za smanjenje rizika od nuspojava potrebno je primjenjivati najmanju učinkovitu dozu kojom se postiže kontrola simptoma tijekom što kraćeg razdoblja (vidjeti dio 4.2 te gastrointestinalne i kardiovaskularne poremećaje u nastavku) te lijek uzimati uz hranu (vidjeti dio 4.2).

Prikrivanje simptoma infekcije:

BlokMAX Duo može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kada se BlokMAX Duo primjenjuje za ublažavanje vrućice ili bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima bolesnik bi se trebao obratiti liječniku ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

Starije osobe:

U starijih je osoba veća učestalost nuspojava NSAIL-ova, osobito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez u bolesnika s određenim stanjima:

- *Respiratorni poremećaji:*

U bolesnika oboljelih od bronhalne astme ili s bronhalnom astmom u anamnezi prijavljeni su slučajevi iznenadnog bronhospazma nakon liječenja NSAIL-ovima.

- *Oštećenje funkcije jetre:*

Primjena paracetamola u dozama višim od preporučenih može dovesti do hepatotoksičnosti pa čak i zatajenja jetre i smrti. Osim toga, u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bolešću jetre u anamnezi, a koji se dugotrajno liječe ibuprofenom ili paracetamolom, treba redovito nadzirati funkciju jetre jer je prijavljeno da ibuprofen ima blag i prolazan utjecaj na jetrene enzime.

Uz primjenu ibuprofena, kao i drugih NSAIL-ova, prijavljene su teške jetrene reakcije, uključujući žuticu i slučajeve hepatitisa sa smrtnim ishodom, iako rijetko. Ako se nalazi koji upućuju na poremećaj jetre ne poboljšaju ili se pogoršaju, ako se razviju klinički znakovi i simptomi koji upućuju na bolest jetre ili ako se pojave sistemske manifestacije (npr. eozinofilija, osip i sl.) liječenje ibuprofenom mora se prekinuti. Za obje djelatne tvari je prijavljeno da su hepatotoksične te mogu uzrokovati i zatajenje jetre, što se osobito odnosi na paracetamol. Zbog hepatotoksičnosti se tijekom liječenja mora izbjegavati unos alkohola. Bolesnicima se mora savjetovati da ne uzimaju istodobno druge lijekove koji sadrže paracetamol ili ibuprofen.

- *Oštećenje funkcije bubrega:*

Pri primjeni paracetamola u bolesnika s umjerenom do teškom insuficijencijom bubrega savjetuje se oprez. Za sastavnicu lijeka ibuprofen, potreban je oprez kada se započinje liječenje ibuprofenom u bolesnika koji su dehidrirani ili imaju oštećenje funkcije bubrega. Dva glavna metabolita ibuprofena najvećim se dijelom izlučuju urinom te oštećenje funkcije bubrega može uzrokovati njihovo nakupljanje. Značaj navedenog nije poznat. Primjena NSAIL-ova može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. Treba primjenjivati što je moguće manju dozu te procijeniti funkciju bubrega prije početka liječenja te redovito nakon njega.

- *Kombinirana primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora, protuupalnih lijekova i tiazidskih diuretika:*

Primjena ACE inhibitora (ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora), protuupalnog lijeka (NSAIL-a ili inhibitora COX-2) i tiazidskog diuretika u isto vrijeme povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega. To uključuje i primjenu u fiksnim kombinacijama lijekova koje sadrže više od jedne skupine lijeka. Kombinirana primjena tih lijekova treba biti popraćena češćim kontrolama kreatinina u serumu, osobito pri uvođenju kombinacije. Kombinacije lijekova iz ove tri skupine treba primjenjivati uz oprez, osobito u starijih bolesnika ili onih s otprije postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

- *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:*

U bolesnika s hipertenzijom ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi potrebno je odgovarajuće praćenje i zdravstveno savjetovanje jer su uz liječenje NSAIL-ovima prijavljeni zadržavanje tekućine i edemi.

Klinička ispitivanja ukazuju da primjena ibuprofena, osobito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih tromboembolijskih događaja (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne ukazuju da su niske doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezane s povećanim rizikom od arterijskih tromboembolijskih događaja. Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), potvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljive procjene te se moraju izbjegavati visoke doze (2400 mg/dan). Pažljivu procjenu potrebno je napraviti i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, dijabetesom, pušenjem) osobito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

- *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:*

Uz primjenu svih NSAIL-ova prijavljeni su gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija (očitovali kao melena ili hematemeza) koji mogu imati smrtni ishod i mogu se javiti bilo kada tijekom liječenja, s upozoravajućim simptomima ili bez njih te bez obzira na prethodnu anamnezu ozbiljnih gastrointestinalnih događaja.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći uz više doze NSAIL-a, u bolesnika s anamnezom ulkusa, osobito kompliciranog hemoragijom ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), te u starijih. Takvi bolesnici moraju započeti liječenje najmanjom dostupnom dozom. U tih bolesnika, te bolesnika koji istodobno primaju niske doze acetilsalicilne kiseline ili druge lijekove koji povećavaju gastrointestinalni rizik treba razmotriti kombiniranu primjenu zaštitnih lijekova (npr. mizoprostola ili inhibitora protonske pumpe) (vidjeti u nastavku i dijelu 4.5).

Bolesnici s anamnezom gastrointestinalne toksičnosti, osobito stariji, trebaju prijaviti bilo kakve neuobičajene simptome u abdomenu (posebice gastrointestinalno krvarenje), osobito na početku liječenja. Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (kao što je varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antiagregacijski lijekovi (kao što je acetilsalicilna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Kad se u bolesnika koji primaju ibuprofen javi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija, liječenje se mora prekinuti. NSAIL-ove treba oprezno primjenjivati u bolesnika s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer može doći do njihove egzacerbacije (vidjeti dio 4.8).

- *SLE i mješovita bolest vezivnog tkiva:*

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mješovitom bolešću vezivnog tkiva može biti povećan rizik od razvoja aseptičnog meningitisa sa simptomima kao što su ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost (vidjeti dio 4.8).

- *Teške kožne reakcije:*

Teške kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, rijetko su prijavljene povezano s primjenom NSAIL-ova (vidjeti dio 4.8). Čini se da je najveći rizik od pojave ovih reakcija rano tijekom liječenja; u većine slučajeva reakcija se javila u prvom mjesecu liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen i paracetamol.

Primjena ovog lijeka mora se prekinuti čim se pojavi kožni osip, lezije sluznice ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

- *Posebne mjere opreza*

Nakon dugotrajne primjene (> 3 mjeseca) analgetika svaki drugi dan ili češće može doći do razvoja ili pogoršanja glavobolje. Glavobolja uzrokovana pretjeranom primjenom analgetika (engl. *medication overuse headache*, MOH) ne smije se liječiti povećanjem doze. U takvim slučajevima potrebno je, uz konzultaciju s liječnikom, prekinuti primjenu analgetika.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži paracetamol) kontraindiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol zbog povećanog rizika od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) kontraindiciran je u kombinaciji s:

- Acetilsalicilatnom kiselinom

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline se općenito ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

- Drugim NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer oni mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži paracetamol) treba se primjenjivati uz oprez u kombinaciji s:

- Kloramfenikolom: porast koncentracije kloramfenikola u plazmi.

- Flukloksacilinom: potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

- Kolestiraminom: kolestiramin smanjuje brzinu apsorpcije paracetamola. Zbog toga se, ako je potreban maksimalan analgetski učinak, kolestiramin ne smije uzeti unutar jednog sata.

- Metoklopramidom i domperidonom: metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola. Međutim, nije potrebno izbjegavati istodobnu primjenu.

- Varfarinom: Antikoagulantni učinak varfarina i drugih kumarina može biti pojačan pri duljoj redovitoj primjeni paracetamola uz povećan rizik od krvarenja; povremene pojedinačne doze nemaju značajan učinak.

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) treba se primjenjivati uz oprez u kombinaciji s:

- Antikoagulansima: NSAIL-ovi mogu pojačati djelovanje antikoagulansa kao što je varfarin (vidjeti dio 4.4).

- Antihipertenzivima: NSAIL-ovi mogu smanjiti učinak ovih lijekova.

- Antitrombotskim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina: povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).

- Acetilsalicilatnom kiselinom: Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje niske doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istodobno. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 5.1).
- Srčanim glikozidima: NSAIL-ovi mogu uzrokovati pogoršanje zatajenja srca, smanjenje GFR te porast razina glikozida u plazmi.
- Ciklosporinom: Povećan rizik od nefrotoksičnosti.
- Kortikosteroidima: povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Diureticima: smanjen učinak diuretika. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova.
- Litijem: smanjeno izlučivanje litija.
- Metotreksatom: smanjeno izlučivanje metotreksata.
- Mifepristonom: NSAIL-ovi se ne smiju primjenjivati 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak.
- Kinolonskim antibioticima: Podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju da NSAIL-ovi mogu povećati rizik od napadaja povezanih s primjenom kinolonskih antibiotika. Bolesnici koji uzimaju NSAIL-ove i kinolone mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.
- Takrolimusom: kada se NSAIL-ovi daju istodobno s takrolimusom moguć je povećan rizik od nefrotoksičnosti.
- Zidovudinom: kada se NSAIL-ovi primjenjuju istodobno sa zidovudinom povećan je rizik od hematotoksičnosti. Postoje dokazi povećanog rizika od hemartroze i hematoma u HIV pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji se istodobno liječe zidovudinom i ibuprofenom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustava s primjenom ovog lijeka u trudnica.

Povezano s primjenom NSAIL-ova u ljudi prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, njihova je učestalost mala i nije uočen pravilan obrazac pojavljivanja. S obzirom na poznate učinke NSAIL-ova na razvoj kardiovaskularnog sustava fetusa (rizik od prijevremenog suženja/zatvaranja duktusa arteriozusa), primjena u posljednjem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana. Može doći do odgađanja početka poroda te produljenja samog poroda s pojačanom sklonošću krvarenju i u majke i u djeteta (vidjeti dio 4.3). Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ibuprofena može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica bubrežne disfunkcije u fetusa. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Osim toga, prijavljena su suženja duktusa arteriozusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga NSAIL-ovi se ne smiju primjenjivati tijekom prva dva tromjesečja trudnoće ili tijekom poroda osim ako moguća korist za bolesnicu ne nadmašuje mogući rizik za fetus. Antenatalno praćenje radi otkrivanja moguće pojave oligohidramniona i suženja duktusa arteriosuza treba razmotriti nakon izloženosti lijeku BlokMAX Duo tijekom nekoliko dana od 20. gestacijskog tjedna nadalje. Primjena lijeka BlokMAX Duo mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnion ili suženja duktusa arteriozusa.

Rezultati epidemioloških ispitivanja neurološkog razvoja u djece izložene paracetamolu *in utero* ne omogućuju donošenje zaključaka.

Stoga je, ako je moguće, primjenu ovog lijeka potrebno izbjegavati u prvih 6 mjeseci trudnoće, a u zadnja tri mjeseca trudnoće njegova primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko u vrlo niskoj dozi (0,0008 % doze primijenjene majci). Nema poznatih štetnih učinaka u dojenčadi.

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini. Prema dostupnim objavljenim podacima dojenje nije kontraindicirano.

Stoga nije potrebno prekidati dojenje zbog kratkotrajnog liječenja preporučenom dozom ovog lijeka.

Plodnost

Primjena ovog lijeka može štetno djelovati na plodnost u žena, stoga se ne preporučuje u žena koje planiraju trudnoću.

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina, poput ibuprofena, mogu uzrokovati poremećaj ženske plodnosti djelovanjem na ovulaciju. Ovo je reverzibilno nakon prekida liječenja.

U žena koje imaju problema sa začećem ili koje se podvrgavaju pretragama zbog neplodnosti treba razmotriti prekid primjene lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAIL-ova moguće su nuspojave kao što su omaglica, omamljenost, umor i poremećaji vida. Ako se jave, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja s ovim lijekom ne upućuju na bilo koje druge nuspojave osim onih koje se javljaju prilikom primjene ibuprofena i paracetamola pojedinačno.

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave iz farmakovigilancijskih podataka o iskustvima bolesnika tijekom kratkotrajnog i dugotrajnog uzimanja ibuprofena ili paracetamola pojedinačno.

Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Poremećaji hematopoetskog sustava (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija). ¹
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti kao što su nespecifične reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije. Teške reakcije preosjetljivosti. ²
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Konfuzija, depresija i halucinacije.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja i omaglica.

	Vrlo rijetko	Parestezija, optički neuritis i somnolencija. Izolirani slučajevi aseptičnog meningitisa u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (kao što su sistemski eritemski lupus i mješovita bolest vezivnog tkiva) tijekom liječenja ibuprofenom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Poremećaji vida.
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Tinitus i vrtoglavica.
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Zatajenje srca i edemi.
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija.
Poremećaji dišnog sustava, prsista i sredoprsja	Vrlo rijetko	Aktivnost dišnih puteva uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i nedostatak zraka.
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, nelagoda u abdomenu, povraćanje.
	Manje često	Flatulencija i konstipacija. Gastrointestinalni ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje (vidjeti dio 4.4). Ulcerativni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.4). Gastritis i pankreatitis prijavljeni su manje često.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Oštećenje funkcije jetre, hepatitis ili žutica. ³
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Različite vrste osipa, uključujući pruritus i urtikariju. Angioedem i oticanje lica.
	Vrlo rijetko	Hiperhidroza, purpura i fotosenzibilnost. Eksfolijativna dermatitoza. Bulozne reakcije uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno ili kronično zatajenje bubrega.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom ⁴
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Umor i malaksalost.
Pretrage	Često	Povećana razina alanin aminotransferaze, povećana razina gama glutamiltransferaze te promjene parametara jetrene funkcije nakon primjene paracetamola. Porast kreatinina i ureje u krvi.
	Manje često	Povećana razina aspartat aminotransferaze, povećana razina alkalne fosfataze u krvi, povećana razina kreatinin fosfokinaze u krvi, smanjena razina hemoglobina te povećan broj trombocita.

Opis odabranih nuspojava:

¹ Prvi simptomi su vrućica, grlobolja, površinske ulceracije u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i nastajanje modrica te krvarenje iz nosa.

² Simptomi mogu uključivati: oticanje lica, jezika i larinksa, nedostatak zraka, tahikardiju, hipotenziju (anafilaktička reakcija, angioedem ili cirkulacijski ili životno ugrožavajući šok).

³ U slučaju predoziranja paracetamolom može doći do akutnog zatajenja jetre, zatajenja jetre, nekroze jetre i oštećenja jetre (vidjeti dio 4.9).

⁴ Slučajevi metaboličke acidoze s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze primijećeni su u bolesnika s čimbenicima rizika koji su primjenjivali paracetamol (vidjeti dio 4.4). Piroglutamatna acidoza može se pojaviti kao posljedica niskih razina glutaciona u tih bolesnika.

Klinička ispitivanja ukazuju da primjena ibuprofena, osobito u visokoj dozi (2400 mg na dan) može biti povezana s malim povećanjem rizika od arterijskih trombotskih događaja (na primjer, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Paracetamol

U odraslih koji su unijeli 10 g (što odgovara 20 tableta) ili više paracetamola može doći do oštećenja jetre. Unos 5 g (što odgovara 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako bolesnik ima jedan ili više faktora rizika navedenih u nastavku:

- a) Dugotrajno se liječi karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, pirimidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime.
- b) Redovito konzumira alkohol u količinama većima od preporučenih.
- c) Ima mogući nedostatak glutaciona zbog npr. poremećaja prehrane, cistične fibroze, infekcije HIV-om, gladovanja, kaheksije.

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata uključuju bljedilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati očito 12 do 48 sati nakon uzimanja kada nalazi funkcije jetre postanu abnormalni. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Kod teškog trovanja zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, hemoragije, hipoglikemije, edema mozga i smrti. Akutno zatajenje bubrega uz akutnu tubularnu nekrozu, na koje upućuju jaka bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i u odsutnosti oštećenja bubrega. Prijavljeni su i srčane aritmije i pankreatitis.

Zbrinjavanje predoziranja

U zbrinjavanju predoziranja paracetamolom presudno je hitno liječenje. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnike je potrebno hitno uputiti u bolnicu na liječenje. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu i povraćanje i ne moraju odražavati težinu predoziranja niti rizik od oštećenja organa. Zbrinjavanje treba provoditi u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje.

Ako je do predoziranja došlo unutar sat vremena, treba razmotriti liječenje aktivnim ugljenom. Koncentraciju paracetamola u krvi treba mjeriti 4 sata nakon uzimanja ili kasnije (ranije mjerenje koncentracije nije pouzdano).

Liječenje N-acetilcisteinom može se primijeniti do 24 sata nakon uzimanja paracetamola, međutim, maksimalan zaštitni učinak postiže se do 8 sati nakon uzimanja. Nakon tog vremena učinkovitost antidota naglo opada.

Ako je potrebno, bolesniku se N-acetilcistein treba dati intravenski, u skladu s propisanim rasporedom doziranja. Ako povraćanje nije izraženo, u udaljenim područjima izvan bolnice, kao alternativa se može primijeniti metionin peroralno.

Bolesnike u kojih je prisutna ozbiljna disfunkcija bubrega nakon 24 sata od uzimanja treba zbrinuti u skladu s utvrđenim smjernicama.

Ibuprofen

Simptomi predoziranja

U većine bolesnika koji su uzeli klinički značajne količine NSAIL-ova razvit će se samo mučnina, povraćanje, bol u epigastriju ili, rjeđe, proljev. Također su mogući tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. U ozbiljnijim slučajevima trovanja toksični učinci uočeni su u središnjem živčanom sustavu i manifestiraju se kao omamljenost, ponekad ekscitacija i dezorijentiranost ili koma. Bolesnici ponekad razviju konvulzije. U ozbiljnim slučajevima trovanja može doći do metaboličke acidoze te se može produljiti protrombinsko vrijeme (INR), vjerojatno zbog učinka na djelovanje faktora zgrušavanja krvi. Ako je istodobno prisutna i dehidracija može doći do akutnog zatajenja bubrega i oštećenja jetre. U oboljelih od astme moguća je egzacerbacija astme.

Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje mogu dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalijemije.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje treba biti simptomatsko i potporno te uključivati održavanje prohodnosti dišnih puteva i praćenje srčanih i vitalnih znakova do stabilizacije. Ako se bolesnik javi unutar jednog sata od uzimanja potencijalno toksične količine treba razmotriti peroralnu primjenu aktivnog ugljena. U slučaju učestalih ili dugotrajnih konvulzija potrebna je intravenska primjena diazepama ili lorazepama. U slučaju astme se primjenjuju bronhodilatatori.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici; paracetamol, kombinacije bez psiholeptika. ATK oznaka: N02BE51

Farmakološki učinci ibuprofena i paracetamola razlikuju se prema mjestu i načinu djelovanja. Ti komplementarni načini djelovanja su sinergistički, što znači da lijek ima jača antinociceptivna i antipiretska svojstva od pojedinačno primijenjenih djelatnih tvari lijeka.

Ibuprofen je nesteroidni protuupalni lijek (NSAIL) čija je učinkovitost inhibicije sinteze prostaglandina potvrđena na konvencionalnim životinjskim modelima upale. Prostaglandini pojačavaju osjetljivost aferentnih nociceptivnih živčanih završetaka na posrednike kao što je bradikinin. Analgetski učinak ibuprofena uzrokovan je perifernom inhibicijom izoenzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) te posljedičnog smanjenja osjetljivosti nociceptivnih živčanih završetaka. Ibuprofen inhibira i induciranu migraciju leukocita na mjesto upale. Ibuprofen ima značajno djelovanje na leđnu moždinu, djelomično zbog svoje sposobnosti inhibicije aktivnosti COX. Antipiretski učinak ibuprofena posljedica je centralne inhibicije sinteze prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Kod ljudi ibuprofen ublažava bol uzrokovanu upalom, oticanje i vrućicu.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati djelovanje niske doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istodobno. Neka farmakodinamička ispitivanja pokazuju da je pri primjeni jednokratne doze ibuprofena (400 mg) unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline s neposrednim oslobađanjem (81 mg) učinak acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita bio smanjen. Iako se ti podaci ne mogu sa sigurnošću ekstrapolirati na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita

dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilne kiseline. Smatra se da povremena primjena ibuprofena nema klinički značajan učinak (vidjeti dio 4.5).

Točan mehanizam djelovanja paracetamola nije još potpuno poznat, međutim, postoje značajni dokazi koji podupiru hipotezu o njegovom centralnom antinociceptivnom djelovanju. Rezultati različitih biokemijskih testova upućuju na inhibiciju centralnog djelovanja enzima COX-2. Paracetamol također može stimulirati aktivnost silaznih puteva 5-hidroksitriptamina (serotonina) te tako inhibirati prijenos nociceptivnog signala kroz leđnu moždinu. Ispitivanja su pokazala da je paracetamol vrlo slab inhibitor perifernih izoenzima COX-1 i COX-2.

Klinička djelotvornost ibuprofena i paracetamola dokazana je za bol povezanu s glavoboljom, zubobolju i dismenoreju te vrućicu. Osim toga, djelotvornost je dokazana u bolesnika s bolovima i vrućicom povezanim s prehladom i gripom te kod tipova boli kao što su grlobolja, mišićna bol ili ozljeda mekog tkiva te bolovi u leđima.

Ovaj je lijek osobito pogodan za liječenje boli koje zahtijeva jače ublažavanje boli od onog postignutog s 400 mg ibuprofena ili 1000 mg paracetamola u monoterapiji ili u kojem je potrebna brža analgezija nego uz primjenu ibuprofena.

Klinička djelotvornost

Sažetak kliničkih podataka nakon primjene 2 tablete

Provedena su randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja na modelu akutne boli nakon operacije zuba. Ispitivanja su pokazala sljedeće:

- Lijek omogućuje učinkovitije ublažavanje boli od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofena ($p < 0,05$) što je klinički i statistički značajno.

Lijek ima brz početak djelovanja s „potvrđenim analgetskim učinkom“ postignutim uz medijan od 18,3 minute. Početak djelovanja bio je značajno brži nego uz 400 mg ibuprofena (23,8 minute, $p = 0,0015$). „Jači analgetski učinak“ ovog lijeka postignut je uz medijan od 44,6 minuta, što je značajno brže nego uz 400 mg ibuprofena (70,5 minuta, $p < 0,0001$).

- Trajanje analgetskog učinka ovog lijeka bilo je značajno dulje (9,1 sati) u usporedbi s 500 mg paracetamola (4 sata) ili 1000 mg paracetamola (5 sati).

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, kontrolirano kliničko ispitivanje lijeka za liječenje kronične boli koljena. Ispitivanje je pokazalo sljedeće:

- Lijek omogućuje učinkovitije ublažavanje boli od 1000 mg paracetamola pri primjeni za kratkotrajno liječenje ($p < 0,0001$) i dugotrajno liječenje ($p < 0,01$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ibuprofen

Apsorpcija

Ibuprofen se dobro apsorbira iz gastrointestinalnog sustava. Razine ibuprofena iz ovog lijeka zabilježene su u plazmi nakon 5 minuta, s vršnim koncentracijama u plazmi postignutima unutar 1 do 2 sata od uzimanja na prazan želudac. Kada se lijek uzimao uz hranu, vršne razine ibuprofena u plazmi bile su niže te su se postizale kasnije za medijan od 25 minuta, ali je ukupan opseg apsorpcije bio jednak.

Distribucija

Ibuprofen se u velikoj mjeri veže za proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tekućinu.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri u dva glavna metabolita koji se primarno izlučuju putem bubrega, ili nepromijenjeni ili u obliku primarnih konjugata, zajedno sa zanemarivom količinom nepromijenjenog ibuprofena.

Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega je brzo i potpuno. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2 sata.

U ograničenim ispitivanjima ibuprofen je pronađen u majčinom mlijeku u vrlo malim koncentracijama.

Nisu uočene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena u starijih osoba.

Paracetamol

Apsorpcija

Paracetamol se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog sustava.

Distribucija

Vežanje za proteine plazme je pri uobičajenim terapijskim koncentracijama zanemarivo, iako je ovisno o dozi. Razine paracetamola iz ovog lijeka zabilježene su u plazmi nakon 5 minuta, s vršnim koncentracijama u plazmi postignutima unutar 0,5 do 0,67 sati od uzimanja na prazan želudac. Kada se lijek uzimao uz hranu, vršne razine paracetamola u plazmi bile su niže te su se postizale kasnije za medijan od 55 minuta, ali je ukupan opseg apsorpcije bio jednak.

Biotransformacija

Paracetamol se metabolizira u jetri.

Manje značajan hidroksilirani metabolit, koji obično nastaje u vrlo malim količinama putem oksidaze mješovite funkcije u jetri te mu se toksičnost smanjuje konjugacijom s jetrenim glutationom, može se nakupljati u slučaju predoziranja paracetamolom i uzrokovati oštećenje jetre.

Nisu uočene značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola u starijih osoba.

Eliminacija

Paracetamol se izlučuje u urinu uglavnom u obliku konjugata glukuronida i sulfata, s otprilike 10 % konjugata glutationa. Manje od 5 % izlučuje se kao nepromijenjeni paracetamol. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 3 sata.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola uzimanih u obliku ovog lijeka nisu bili promijenjeni kada su se uzimali u kombinaciji pri jednokratnoj ili ponavljanoj primjeni doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki sigurnosni profil ibuprofena i paracetamola ustanovljen je u ispitivanjima na životinjama te u opsežnom kliničkom iskustvu u ljudi. Nema novih nekliničkih podataka relevantnih za propisivača osim onih koji su već navedeni u ovom sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob

povidon E1201

karmelozanatrij, umrežena E468

celuloza, mikrokristalična E460

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni E551

gliceroldibehenat E471

Film ovojnica:

Opadry White

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

talk

titanijev dioksid

glicerilkaprilokaprat
natrijev laurilsulfat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u blistere s bijelom PVC/PVDC/aluminijskom folijom sigurnom za djecu, ojačanom slojem poliestera ili s bijelom PVC/PVDC/aluminijskom tvrdom folijom. Svaki blister sadrži 10 tableta.

Kartonska kutija s 1 blisterom (10 tableta) ili 2 blistera (20 tableta) te uputom o lijeku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid – INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana – Črnuče, Slovenija
Tel: +386 1 300 42 90
Fax: +386 1 300 42 91
e-mail: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-777388101

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15.07.2020.
Datum obnove odobrenja: 09.04.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.04.2025.