

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 500 mg paracetamola i 150 mg ibuprofena.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza hidrat 3,81 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele tablete u obliku kapsule, dužine 19 mm s urezom na jednoj strani i ravne na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko liječenje blage do umjerene boli.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za peroralnu primjenu i samo za kratkotrajnu primjenu (ne dulje od 3 dana).

Najnižu učinkovitu dozu potrebno je primjenjivati tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4). Bolesnik se treba savjetovati s liječnikom ako su simptomi ustrajni ili se pogoršaju ili ako je lijek potreban dulje od 3 dana. Ovaj lijek je za kratkotrajnu primjenu i ne preporučuje se primjenjivati ga dulje od 3 dana.

Odrasli

Uobičajena doza je jedna (500 mg paracetamola i 150 mg ibuprofena) do dvije tablete (1000 mg paracetamola i 300 mg ibuprofena) koje se uzimaju svakih 6 sati, po potrebi, do najviše šest tableta u 24 sata. Najviša preporučena dnevna doza je 3000 mg paracetamola i 900 mg ibuprofena.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne modifikacije doze (vidjeti dio 4.4). Starije osobe imaju povećan rizik od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se NSAIL smatra potrebnim, najniža učinkovita doza treba se koristiti u najkraćem mogućem trajanju. Bolesnika treba redovito pratiti zbog gastrointestinalnog krvarenja tijekom terapije NSAIL-ovima.

Bolesnici s oštećenjem bubrega/jetre

Nisu potrebne posebne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Djeca mlađa od 18 godina

Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete su kontraindicirane u djece mlađe od 18 godina (vidjeti dio 4.3).

Način primjene

Preporuča se popiti ovaj lijek s punom čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Ovaj lijek je kontraindiciran za primjenu:

- u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV).
- u bolesnika s poznatom reakcijom preosjetljivosti na paracetamol, ibuprofen, ostale NSAIL-e ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.
- u bolesnika s aktivnim alkoholizmom jer kronično prekomjerno uzimanje alkohola bolesnike može predisponirati za hepatotoksičnost (zbog komponente paracetamola).
- u bolesnika koji su imali astmu, urtikariju, ili alergijske reakcije nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih NSAIL-a.
- u bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u povijesti bolesti povezanih s prethodnom terapijom NSAIL-ovima.
- u bolesnika s aktivnim ili prethodnim peptičkim ulkusom/krvarenjem (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.4).
- u bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- u bolesnika s poremećajima stvaranja krvi.
- u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6).
- u bolesnika mlađih od 18 godina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neželjeni učinci mogu se svesti na minimum primjenom najniže učinkovite doze u najkraćem trajanju potrebnom za kontrolu simptoma. Ovaj lijek je za kratkotrajnu primjenu i ne preporučuje se primjenjivati ga dulje od 3 dana.

Kardiovaskularni trombotični događaji

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. ≤ 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-III), utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smiju se liječiti ibuprofenom samo nakon pažljivog razmatranja uz izbjegavanje davanja visokih doza (2400 mg/dan).

Temeljito razmatranje je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Kako bi se izbjegao rizik prekomjerne doze,

- provjeriti da ostali lijekovi ne sadrže paracetamol,
- paziti na maksimalne preporučene doze (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena paracetamola u dozama koje su više od preporučenih može uzrokovati hepatotoksičnost, pa čak i zatajenje jetre i smrt. Isto tako, bolesnici s oštećenom funkcijom jetre ili bolesti jetre u povijesti bolesti ili koji su na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom ili paracetamolom, trebaju redovito pratiti jetrenu funkciju, zato što je prijavljeno da ibuprofen ima manje i prolazne učinke na jetrene enzime. Smanjenje doze preporučuje se kod bolesnika koji pokazuju znakove pogoršanja funkcije jetre. Liječenje se mora zaustaviti kod bolesnika koji razviju teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.3). Teške hepatičke reakcije uključujući žuticu i slučajevi hepatitisa sa smrtnim ishodom, prijavljeni su, iako rijetko, za ibuprofen kao i za ostale NSAIL-e. Ako poremećaj jetrenih proba perzistira ili se pogorša, ili ako se razviju klinički znakovi koji odgovaraju bolesti jetre, ili ako se pojave sistemski znakovi (npr. eozinofilija, osip itd.), ibuprofen treba prekinuti. Prijavljeno je da obje djelatne tvari lijeka uzrokuju hepatotoksičnost i čak zatajenje jetre, pogotovo paracetamol. Bolesnici koji redovito uzimaju prekomjernu količinu alkohola iznad preporučenih količina, ne smiju uzimati ovaj lijek.

Oštećenje funkcije bubrega

Paracetamol mogu uzimati bolesnici s kroničnom bolešću bubrega bez prilagodbe doze. Postoji minimalan rizik trovanja paracetamolom u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem bubrega. Međutim, za komponentu ibuprofena u ovom lijeku - treba primijeniti oprez kod početka liječenja ibuprofenom u bolesnika s dehidracijom. Dva najveća metabolita ibuprofena izlučuju se najviše putem mokraće te oštećenje bubrežne funkcije može rezultirati njihovim nakupljanjem. Nije poznat značaj ove pojave. Prijavljeno je da NSAIL-ovi uzrokuju nefrotoksičnost u raznim oblicima: intersticijski nefritis, nefritički sindrom i zatajenje bubrega. Oštećenje bubrega ibuprofenom obično je reverzibilno. U bolesnika s oštećenjem bubrega, srca ili jetre, u onih koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore te u starijih bolesnika, potreban je oprez zato što primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati pogoršanje bubrežne funkcije. Dozu treba održavati što je moguće nižom i u tih bolesnika treba pratiti bubrežnu funkciju. Liječenje se mora zaustaviti kod bolesnika koji razviju teško zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.3).

Kombinirana primjena ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina, protuupalnih lijekova i diuretika na bazi tiazida

Istovremena primjena ACE inhibitora (ACE inhibitor ili antagonist receptora angiotenzina), protuupalnog lijeka (inhibitora NSAIL-a ili COX-2) i diuretika na bazi tiazida povećava rizik od oštećenja bubrega. To uključuje primjenu lijekova s fiksnim kombinacijama koji sadrže više od jedne klase lijeka. Kombinirana primjena tih lijekova treba biti praćena povećanim praćenjem kreatinina u serumu, pogotovo kod uvođenja kombinacije. Treba pažljivo koristiti kombinaciju lijekova iz te tri klase, pogotovo u starijih bolesnika ili onih s već postojećim oštećenjem jetre.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba navedene doze za starije bolesnike kojima je potrebna terapija paracetamolom. Oni koji terapiju trebaju dulje od 10 dana, trebaju se savjetovati sa svojim liječnikom za praćenje stanja; međutim, nije potrebno smanjenje preporučene doze. Ipak, treba biti oprezan s primjenom ibuprofena zato što ga ne smiju uzimati odrasli u dobi iznad 65 godina bez razmatranja komorbiditeta i usporednih lijekova zbog povećanog rizika nuspojava, pogotovo zatajenja srca, gastrointestinalnog ulkusa i oštećenja bubrega.

Hematološki učinci

Rijetko su prijavljivane diskrazije krvi. Bolesnici na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom trebaju ići na redovite hematološke kontrole.

Poremećaji koagulacije

Kao i ostali NSAIL-ovi, ibuprofen može inhibirati nakupljanje trombocita. Dokazano je da ibuprofen produljuje vrijeme krvarenja (ali u normalnom rasponu), u zdravih ispitanika. Budući taj učinak produljenog krvarenja može biti pretjeran u bolesnika s poremećajima hemostaze u pozadini, lijekove koji sadrže ibuprofen treba oprezno primjenjivati u osoba s uređenim poremećajima koagulacije, kao i u onih koje su na antikoagulantnoj terapiji.

Gastrointestinalni događaji

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija: GI krvarenje, ulceracija ili perforacija koja može imati smrtni ishod, prijavljena je kod svih NSAIL-a u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja ili prethodne povijesti teških GI događaja.

Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći s povećavanjem doza NSAIL-a, u bolesnika s poviješću ulkusa, pogotovo ako je praćen komplikacijama krvarenja ili perforacije (vidjeti dio 4.3), te u starijih bolesnika. Ti bolesnici trebaju početi liječenje s najmanjom raspoloživom dozom.

Kombinirana terapija sa zaštitnim sredstvima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) treba se uzeti u obzir za te bolesnike, kao i za bolesnike koji trebaju istodobnu nisku dozu acetilsalicilatne kiseline ili drugog lijeka koji bi mogao povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti u nastavku i dio 4.5). Bolesnici s poviješću GI toksičnosti, pogotovo ako su stariji, trebaju prijaviti sve neobične abdominalne simptome (pogotovo GI krvarenje), osobito u početnim fazama liječenja.

Treba postupati pažljivo s bolesnicima koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik ulceracije ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulanasa poput varfarina, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili lijekova protiv agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline (vidi dio 4.5).

Zbog komponente ibuprofena lijek treba davati s oprezom bolesnicima s poviješću GI bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), kao i bolesnicima s porfirijom i varičelom.

Ovaj lijek treba prestati uzimati ako ima bilo kakvog znaka gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije.

Primjena Combogesic 500 mg/150 mg filmom obloženih tableta s istodobnom primjenom NSAIL-a uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 treba se izbjegavati.

Starije osobe: Starije osobe imaju povećanu učestalost nuspojava na NSAIL-e, pogotovo gastrointestinalno krvarenje i perforaciju koja može uzrokovati smrt (vidjeti dio 4.2).

Hipertenzija:

NSAIL mogu uzrokovati pojavu hipertenzije, ili pogoršanje postojeće hipertenzije, a bolesnici koji uzimaju lijekove za snižavanje tlaka s NSAIL-ovima mogu imati poremećen odgovor na terapiju hipertenzije. Savjetuje se oprez kod propisivanja NSAILova bolesnicima s visokim krvnim tlakom. Krvni tlak treba pažljivo pratiti tijekom uvođenja NSAIL terapije i nakon toga u redovitim vremenskim razmacima.

Zatajenje srca

Zabilježeno je zadržavanje tekućine i edemi kod nekih bolesnika koji uzimaju NSAIL-ove; zato se savjetuje oprez kod bolesnika sa zadržavanjem tekućine ili zatajenjem srca.

Teške kožne reakcije

NSAILovi rijetko mogu uzrokovati teške kožne nuspojave poput ekfolijativnog dermatitisa, toksične epidermalne nekrolize (TEN) i Stevens-Johnsonovog sindroma (SJS) koji može biti smrtonosan i pojaviti se bez upozorenja. Izgleda da su bolesnici izloženi najvećem riziku od tih reakcija u ranoj fazi terapije: nastup reakcije u većini slučajeva je u prvom mjesecu terapije. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže

ibuprofen. Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome teških kožnih reakcija i uputiti ih da se savjetuju sa svojim liječnikom na prvi znak kožnog osipa ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

Postojeća astma

Lijekove koji sadrže ibuprofen ne bi trebalo davati bolesnicima s astmom koji su osjetljivi na acetilsalicilatnu kiselinu i treba ih pažljivo primjenjivati u bolesnika s postojećom astmom.

Oftalmološki učinci

Štetni oftalmološki učinci zabilježeni su s NSAIL-ovima; shodno tome, bolesnici kod kojih se razviju smetnje vida tijekom liječenja lijekovima koji sadrže ibuprofen trebali bi obaviti oftalmološki pregled.

Aseptični meningitis

Za lijekove koji sadrže ibuprofen samo rijetko je prijavljen aseptični meningitis, obično, ali ne uvijek u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) ili drugim poremećajima vezivnog tkiva.

Potencijalne interferencije laboratorijskih pretraga

Primjenom postojećih analitičkih sustava paracetamol ne interferira s laboratorijskim testovima. Međutim, postoje određene metode s kojima je moguća laboratorijska interferencija, a navedene su u nastavku:

Pretrage mokraće:

Paracetamol u terapijskim dozama može interferirati s određivanjem 5-hidroksiindolacetatne kiseline (5HIAA), uzrokujući lažno pozitivne rezultate. Pogrešna određivanja mogu se eliminirati izbjegavanjem uzimanja paracetamola nekoliko sati prije i tijekom prikupljanja uzorka mokraće.

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete 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 Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete 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.

NSAIL-ovi mogu prikriti simptome infekcije i visoke temperature.

Kod dulje primjene analgetika može se pojaviti glavobolja koja se ne smije liječiti povećavanjem doze lijeka.

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom (HAGMA) zbog piroglutamatne acidoze

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 funkcije bubrega i sepsa ili u bolesnika s pothranjenošću ili drugim uzrocima 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 podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Posebne mjere opreza

Kako bi se izbjegla egzacerbacija bolesti ili insuficijencija nadbubrežne žlijezde, bolesnici koji su bili na produljenoj terapiji kortikosteroidima trebali bi polako smanjivati terapiju, a ne je naglo prekinuti kada se u terapijski program dodaju lijekovi koji sadrže ibuprofen.

Ima pokazatelja da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu uzrokovati oštećenje plodnosti kod žena, svojim učinkom na ovulaciju. To se povlači nakon prekida uzimanja lijeka.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,81 mg laktoze što daje 22,86 mg laktoze prema najvišoj preporučenoj dnevnoj dozi. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, salicilate niti s bilo kojim drugim protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima), osim po uputama liječnika.

Učinci na laboratorijske pretrage

Paracetamol može interferirati s laboratorijskim pretragama na mokraćnu kiselinu u serumu kod kojih se koristi fosfovolframova kiselina i na pretrage šećera u krvi kod kojih se koristi glukoza-oksidadaza-peroksidaza.

Zabilježene su sljedeće interakcije paracetamola s drugim lijekovima:

- antikoagulantni lijekovi (varfarin) - može biti potrebno smanjenje doze ako se paracetamol i antikoagulansi uzimaju dulje vrijeme.
- apsorpcija paracetamola se povećava tvarima koje pojačavaju pražnjenje želuca, npr. metoklopramid.
- apsorpcija paracetamola se smanjuje tvarima koje usporavaju pražnjenje želuca, npr. propanetelin, antidepresivi s antikolinergičkim svojstvima i narkotičkim analgeticima.
- paracetamol može povišiti koncentracije kloramfenikola u plazmi.
- može se povećati rizik trovanja paracetamolom u bolesnika koji primaju druge, potencijalno hepatotoksične lijekove ili lijekove koji induciraju jetrene mikrosomalne enzime poput alkohola i antikonvulzivnih lijekova.
- ako se paracetamol uzima s probenecidom, to može utjecati na izlučivanje paracetamola i promjene koncentracija u plazmi.
- kolesteramin smanjuje apsorpciju paracetamola ako se daje unutar 1 sata nakon primjene paracetamola.
- Prijavljena je teška hepatotoksičnost u terapijskim ili umjereno prekomjernim dozama paracetamola u bolesnika koji primaju samo izoniazid ili s drugim lijekovima za liječenje tuberkuloze.
- Nakon primjene paracetamola u bolesnika koji su uzimali zidovudin i kotrimoksazol pojavila se teška hepatotoksičnost.
- Potreban je oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer je istodobni unos povezan s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, posebno u bolesnika s čimbenicima rizika (vidjeti dio 4.4)

Zabilježene su sljedeće interakcije ibuprofena s drugim lijekovima:

- lijekovi protiv agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs) - povećani rizik gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4)
- antikoagulansi, uključujući varfarin - ibuprofen ometa stabilnost INR-a i može povećati rizik teškog krvarenja i ponekad smrtonosnog krvarenja, pogotovo iz gastrointestinalnog trakta. Ibuprofen trebaju primjenjivati samo bolesnici koji uzimaju varfarin ako je to apsolutno nužno i treba ih pomno pratiti.

- Ibuprofen može smanjiti bubrežni klirens i povišiti koncentraciju litija u plazmi.
- Ibuprofen može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora, beta-blokatora i diuretika i može uzrokovati natriurezu i hiperkalemiju u bolesnika koji su na tim terapijama.
- Ibuprofen smanjuje klirens metotreksata.
- Ibuprofen može povišiti razinu srčanih glikozida u plazmi.
- Ibuprofen može povećati rizik gastrointestinalnog krvarenja, pogotovo ako se uzima s kortikosteroidima.
- Ibuprofen može produljiti vrijeme krvarenja u bolesnika liječenih zidovudinom.
- Ibuprofen također može imati interakcije s probenecidom, lijekovima protiv šećerne bolesti i fenitoinom.
- Ibuprofen također može imati interakcije s takrolimusom, ciklosporinom, sulfonilurejom, kinolonskim antibioticima i inhibitorima CYP2C9 (vorikonazol, flukonazol).

Acetilsalicilatna kiselina

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

Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).

Ovaj lijek može interferirati s određenim lijekovima. Oni uključuju:

- varfarin, lijek koji se koristi za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka
- lijekovi za liječenje epilepsije ili napadaja
- kloramfenikol, antibiotik koji se koristi za liječenje infekcija uha i oka
- probenecid, lijek koji se koristi za liječenje gihta
- zidovudin, lijek koji se koristi za liječenje HIV-a (virusa koji uzrokuje AIDS)
- lijekovi koji se koriste za liječenje tuberkuloze poput izonijazida
- acetilsalicilatna kiselina, salicilati i drugi NSAIL-ovi
- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih srčanih bolesti
- diuretici, koji se također nazivaju tablete za izbacivanje tekućine
- litij, lijek koji se koristi za liječenje određenih vrsta depresije
- metotreksat, lijek koji se koristi za liječenje artritisa i nekih vrsta raka
- kortikosteroidi poput prednizona, kortizona

Na gore navedene lijekove može utjecati primjena ovog lijeka ili oni mogu utjecati na način djelovanja ovog lijeka.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva primjene ovog lijeka na trudnicama.

Za ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može negativno utjecati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških studija upućuju na zaključak da je povećan rizik spontanog pobačaja i deformacije srca te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularnu deformaciju povećan je od manje od 1% na otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava usporedo s dozom i trajanjem terapije.

Od dvadesetog tjedna trudnoće nadalje, primjena Combogesic 500 mg/150 mg filmom obloženih tableta može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno,

postoje izvješća o suženju duktusa arteriosus nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja.

Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete se ne bi trebale primjenjivati, osim ukoliko je to nužno potrebno. Ako Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete uzima žena koja pokušava začeti ili je u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Antenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije duktusa arteriosus treba promatrati nakon izlaganja Combogesic 500 mg/150 mg filmom obloženim tabletama nekoliko dana od dvadesetog tjedna trudnoće nadalje. Primjenu Combogesic 500 mg/150 mg filmom obloženih tableta treba prekinuti ukoliko se otkrije oligohidramnion ili konstrikcija duktusa arteriosus.

U trećem tromjesečju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina fetus mogu izložiti:

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prijevremenoj konstrikciji/zatvaranju duktusa arteriosus i plućnoj hipertenziji);
- renalnoj disfunkciji (vidjeti gore);

majke i novorođenčad, na kraju trudnoće, do:

- mogućeg produljenja vremena krvarenja, antiagregacijskog učinka koji se može pojaviti i u vrlo niskim dozama,
- inhibicije kontrakcije maternice koja uzrokuje odgođene ili produljene trudove.

Shodno tome, Combogesic 500 mg/150 mg filmom obložene tablete su kontraindicirane u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

Za paracetamol

Opsežni podaci u trudnica koje uzimaju paracetamol ne ukazuju na pojavu deformacija niti na toksičnost za fetus/novorođenče. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak. Paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće ako je to klinički potrebno. Međutim, potrebno ga je primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi uz najkraće moguće trajanje te uz najmanju moguću učestalost doziranja.

Dojenje

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali u klinički neznatnoj količini te dostupni objavljeni podaci ne kontraindiciraju dojenje.

Ibuprofen i njegovi metaboliti u vrlo malim količinama mogu proći u majčino mlijeko. Nisu poznati štetni učinci za dojenčad.

S obzirom na navedene pokazatelje nije nužno prekidati dojenje za kratkotrajno liječenje preporučenom dozom ovog lijeka.

Plodnost

Primjena lijeka može ugroziti plodnost žene i ne preporuča se za žene koje pokušavaju začeti. Treba razmotriti povlačenje lijeka kod žena koje imaju problema sa začecem ili koje su podvrgnute ispitivanju neplodnosti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAIL-a moguće su nuspojave poput omaglice, omamljenosti, umora i smetnji vida. Ako bolesnici osjete utjecaj lijeka, ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja filmom obloženih tableta Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150mg (pod nazivom Maxigesic) ne ukazuju ni na kakve nuspojave osim onih za sam paracetamol ili za sam ibuprofen.

Nuspojave rangirane su pod zaglavljima učestalosti po sljedećoj konvenciji:

1. Vrlo često ($\geq 1/10$);
2. Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

3. Manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
4. Rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
5. Vrlo rijetko ($< 1/10000$)
6. Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko: Opisane su egzacerbacije upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa) koji se podudara s primjenom NSAIL-a.
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često: Sniženje hemoglobina i hematokrita. Iako nije utvrđena uzročno-posljedična veza, tijekom terapije lijekom zabilježene su epizode krvarenja (npr. epistaksa, menoragija). Vrlo rijetko: Poremećaji regulacije hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija sa ili bez purpure) prijavljeni su nakon primjene ibuprofena, ali nisu nužno bili povezani s lijekom.
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko: Prijavljene su reakcije preosjetljivosti uključujući osip kože i križnu preosjetljivost sa simpatomimeticima. Manje često: Prijavljene su druge alergijske reakcije, ali nije utvrđena uzročno-posljedična veza: serumska bolest, sindrom eritematoznog lupusa, Henoch-Schönleinov vaskulitis, angioedem.
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo rijetko: Hipokalemija Manje često: Ginekomastija, hipoglikemijska reakcija Nepoznato: Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom
Poremećaji živčanog sustava	Često: Omaglica, glavobolja, nervoza Manje često: Depresija, nesanica, konfuzija, emocionalna labilnost, somnolencija, aseptični meningitis s vrućicom i komom Rijetko: Parestezija, halucinacije, poremećaj sanjanja Vrlo rijetko: Paradoksalna stimulacija, optički neuritis, psihomotoričko oštećenje, ekstrapiramidalni učinci, tremor i konvulzije.
Poremećaji oka	Manje često: Ambliopija (zamućen i/ili smanjen vid, skotomi i/ili promjene raspoznavanja boja) je zabilježena, ali obično se povlači nakon prekida terapije. Svaki bolesnik s očnim problemima trebao bi se podvrgnuti oftalmološkom pregledu koji uključuje pregled polja centralnog vida.
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko: Vrtoglavica. Često: Tinitus (za lijekove koji sadrže ibuprofen).
Srčani poremećaji	Često: Edem, zadržavanje tekućine; zadržavanje tekućine obično brzo reagira na prekid primjene lijeka. Vrlo rijetko: Palpitacije; tahikardija; prijavljena je aritmija i ostali poremećaji srčanog ritma. Prijavljen je visok krvni tlak i zatajenje srca vezano uz liječenje NSAIL-ovima.
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Manje često: Gusti sekreti respiratornog trakta Vrlo rijetko: Respiratorna reaktivnost uključujući: astmu, egzacerbaciju astme, bronhospazme i dispneju.
Poremećaji probavnog sustava	Često: Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, osjećaj nelagode u želucu i povraćanje, flatulencija, zatvor, blagi gubitak krvi iz gastrointestinalnog trakta koji bi u iznimnim slučajevima mogao uzrokovati anemiju Manje često: Peptički/gastrointestinalni ulkus, perforacija ili krvarenje probavnog trakta, sa simptomima melene i hematemeze, ponekad smrtonosne, pogotovo kod starijih osoba. Ulcerativni stomatitis i egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti su prijavljeni nakon davanja lijeka. Gastritis i pankreatitis su zabilježeni i prijavljeni rjeđe. Vrlo rijetko: Ezofagitis, stvaranje vezivnih ožiljaka u obliku dijafragme u crijevima.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko: Oštećenje jetre, pogotovo tijekom dugotrajnog liječenja, zatajenje jetre. Poremećena jetrena funkcija, hepatitis i žutica. Paracetamol u prekomjernoj dozi može uzrokovati akutno zatajenje jetre, zatajenje jetre.

	nekrozu jetre i oštećenje jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: Osip (uključujući i makulopapularni tip), svrbež. Vrlo rijetko: Alopecija. Hiperhidroza, purpura i osjetljivost na svjetlost. Eksfolijativne dermatoze. Bulozne reakcije uključujući multiformni eritem, Stevens Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi teških reakcija kože. U iznimnim slučajevima tijekom infekcije varicelom može doći do teških kožnih infekcija i komplikacija mekog tkiva. Nepoznato: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često: Zadržavanje mokraće. Rijetko: Oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza), pogotovo kod dugotrajne terapije Vrlo rijetko: Nefrotoksičnost u raznim oblicima, uključujući intersticijski nefritis, nefrotički sindrom te akutno i kronično zatajenje bubrega. Štetni učinci na bubrege najčešće su zabilježeni nakon prekomjerne doze, nakon kronične zlorabe (često s više analgetika) ili vezano uz hepatotoksičnost koja se odnosi na paracetamol. Akutna tubularna nekroza obično se pojavljuje zajedno sa zatajenjem jetre, ali je primijećena kao izolirani nalaz u rijetkim slučajevima. Moguće povećanje rizika karcinoma bubrežnih stanica povezano je s kroničnom primjenom paracetamola. Jedno istraživanje parova (<i>case-control study</i>) bolesnika u zadnjem stadiju bubrežne bolesti je upućivala na zaključak da dugotrajna primjena paracetamola može značajno povećati rizik pojave zadnjeg stadija bubrežne bolesti, pogotovo u bolesnika koji uzimaju više od 1000 mg na dan.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko: Umor i malaksalost.
Pretrage	Često: Povišena alanin aminotransferaza, povišena gamaglutamiltransferaza i abnormalni nalazi jetrenih funkcija uz paracetamol. Povišen kreatinin u krvi i ureja u krvi. Manje često: Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza, povišena kreatin fosfokinaza, sniženi hemoglobin i povišeni trombociti. Rijetko: Povišene koncentracije mokraćne kiseline u krvi.

Opis odabranih nuspojava

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom

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 glutatona u tih bolesnika.

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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Paracetamol:

Nakon prekomjerne doze paracetamola može doći do oštećenja ili čak zatajenja jetre. Simptomi prekomjerne doze paracetamola u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati očito 12 do 48 sati nakon ingestije. Mogu se pojaviti abnormalnosti metabolizma glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može prijeći u encefalopatiju, komu i smrt. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti ako ne dođe do teškog oštećenja jetre. Prijavljene su srčane aritmije. Moguće je oštećenje jetre u odraslih koji su uzimali 10 g ili više paracetamola zbog prekomjernih količina toksičnih metabolita.

Ibuprofen

Simptomi uključuju mučninu, bol u abdomenu i povraćanje, omaglicu, konvulzije i rijetko gubitak svijesti. Kliničke osobine koje može izazvati prekomjerna doza ibuprofena su depresija središnjeg živčanog sustava i dišnog sustava.

Dugotrajna primjena u dozama većim od preporučenih ili predoziranje može dovesti do renalne tubularne acidoze i hipokalemije.

Prilikom ozbiljnog predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza.

Terapija

Paracetamol:

Brzo liječenje je nužno za upravljanje prekomjernom dozom paracetamola čak i kada nema vidljivih simptoma, zbog rizika od oštećenja jetre koji se mogu pojaviti nakon nekoliko sati ili čak dana zakašnjenja. Preporučuje se liječenje bez odgode za svakog bolesnika koji je uzeo 7,5 g ili više paracetamola u prethodnih 4 sata. Treba uzeti u obzir ispiranje želuca. Što prije treba provesti određenu terapiju za sanaciju oštećenja jetre protuotrovom poput acetilcisteina (intravenskog) ili metionina (oralnog).

Acetilcistein je najučinkovitiji kada se daje tijekom prvih 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze, a učinak se progresivno smanjuje između 8 i 16 sati. Prije se smatralo da nema koristi od počinjanja terapije više od 15 sati nakon prekomjerne doze te da bi se rizik hepatičke encefalopatije mogao pogoršati. Međutim, kasnije davanje sada su se pokazala sigurnim, a ispitivanja na bolesnicima koji su liječeni do 36 sati nakon ingestije upućuju na zaključak da se korisni rezultati mogu postići i nakon više od 15 sati. Nadalje, pokazalo se da intravensko davanje acetilcisteina bolesnicima koji su već razvili fulminantno zatajenje jetre, smanjuje morbiditet i smrtnost.

Početna doza acetilcisteina od 150 mg/kg u 200 ml 5% glukoze daje se u venu tijekom 15 minuta a zatim se daje i.v. infuzija od 50 mg/kg u 500 ml 5% glukoze tijekom 4 sata te 100 mg/kg u 1 litri 5% glukoze tijekom 16 sati. Količinu i.v. tekućine treba prilagoditi za djecu.

Metionin se daje oralno po 2,5 g svaka 4 sata do 10 g. Terapija metioninom mora početi unutar 10 sati nakon ingestije paracetamola; inače neće biti učinkovita i može pogoršati oštećenje jetre.

Ozbiljni simptomi možda neće biti vidljivi do 4 ili 5 dana nakon prekomjerne doze i bolesnike treba pažljivo motriti dulje vrijeme.

Ibuprofen:

Terapija treba biti simptomatska i suportivna i uključiti održavanje prohodnih dišnih puteva te praćenje srčanih i vitalnih znakova do postizanja stabilnosti. Ispiranje želuca se preporuča samo unutar 60 minuta nakon gutanja po život opasne doze. Budući da je lijek kiseli i izlučuje se mokraćom,

teoretski je korisno dati lužinu i potaknuti diurezu. Osim suportivnih mjera, primjena oralnog aktivnog ugljena može pomoći smanjiti apsorpciju i reapsorpciju tableta ibuprofena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

ATK oznaka: N02BE51 - Živčani sustav, analgetici, ostali analgetici i antipiretici, anilidi:
Kombinacije paracetamola isključujući psiholeptike.

Mehanizam djelovanja

Iako točno mjesto i mehanizam analgetskog djelovanja paracetamola nisu jasno definirani, izgleda da se analgezija postiže podizanjem praga boli. Potencijalni mehanizam može uključivati inhibiciju puta dušičnog oksida potaknutu raznim neurotransmiterskim receptorima uključujući N-metil-D-aspartat i supstancu P.

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretičkim djelovanjem. Terapijski učinci lijeka poput NSAIL-a uzrokovani su njegovim inhibitornim učinkom na enzim ciklo-oksigenazu koji uzrokuje smanjenu sintezu prostaglandina.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Određena ispitivanja farmakodinamike pokazuju da je zamijećen smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje trombotsana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije, ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Klinička ispitivanja

Provedena su randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s kombinacijom u kojoj se koristio model akutne zubobolje za postoperativnu bol. Ispitivanja su pokazala:

- Tijekom 48 sati, ovaj lijek (**Maxigesic[®] = Combogesic 500mg/150mg filmom obložene tablete** imale su brži nastup od bilo koje od njihove dvije djelatne tvari i imale su bolji analgetski učinak od iste dnevne doze paracetamola ($p=0,007$ u mirovanju, $p=0,006$ u kretanju) i ibuprofen ($p=0,003$ u mirovanju, $p=0,007$ u kretanju)
- Sve tri procijenjene doze (pola tablete ili jedna tableta ili dvije tablete) bile su učinkovite u usporedbi s placebom ($p=0,004-0,002$), a najviša doza [dvije tablete] imala je najvišu stopu odgovora (50%), najniži rezultat maksimalne VAS boli, najdulje vrijeme do interventnog lijeka i najniži postotak (%) bolesnika kojima je bio potreban interventni lijek. Sve te mjere značajno su se razlikovale od placeba ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

I paracetamol i ibuprofen brzo se apsorbiraju iz probavnog trakta s postizanjem najviše koncentracije u plazmi oko 10 do 60 minuta nakon oralne primjene.

Stopa i apsorpcija paracetamola i ibuprofena iz kombiniranog lijeka neznatno se odgađaju primjenom nakon jela.

Distribucija

Kao i svi lijekovi koji sadrže paracetamol, distribuira se u većinu tjelesnih tkiva. Ibuprofen se snažno veže uz proteine plazme (90-99%).

Metabolizam

Paracetamol se ekstenzivno metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom, uglavnom kao neaktivni glukuronid i sulfatni konjugati. Manje od 5% se izlučuje nepromijenjeno. Metaboliti paracetamola uključuju manji hidroksilirani intermedijar koji ima hepatotoksičnu aktivnost. Aktivni intermedijar se detoksicira konjugacijom s glutationom, međutim, može se nakupljati nakon prekomjerne doze paracetamola, a ako se ne liječi, potencijalno može uzrokovati teško, pa čak nepovratno oštećenje jetre.

Paracetamol drukčije metaboliziraju prijevremeno rođena djeca, novorođenčad i mala djeca u usporedbi s odraslima, a najdominantniji je sulfatni konjugat.

Ibuprofen se ekstenzivno metabolizira na neaktivne sastojke u jetri, uglavnom glukuronidacijom.

Metabolički putevi paracetamola i ibuprofena se razlikuju i ne bi trebalo biti interakcije lijekova gdje metabolizam jednog lijeka utječe na metabolizam drugog. U formalnom ispitivanju takve mogućnosti provedenom na enzimima jetre ljudi nije utvrđena potencijalna interakcija lijeka u metaboličkim putevima.

U drugom ispitivanju, učinak ibuprofena na oksidativni metabolizam paracetamola procijenjen je na zdravim dobrovoljcima koji su bili natašte. Ispitivanje je pokazalo da ibuprofen nije promijenio količinu paracetamola koji je prošao oksidativni metabolizam jer je količina paracetamola i njegovih metabolita (glutation-, merkapturat-, cistein- glukuronid- i sulfat-paracetamol) bila slična kod samostalne primjene paracetamola ili s istodobnom primjenom ibuprofena (kao fiksne kombinacije lijeka znanog kao Maxigesic®). Ovo ispitivanje eliminira sve dodatne hepatičke rizike od hepatotoksičnog metabolita, NAPQI, od paracetamola, ako se daje s ibuprofenom.

Eliminacija

Poluživot eliminacije paracetamola varira od 1 do 3 sata.

Neaktivni metaboliti i mala količina neizmijenjenog ibuprofena izlučuju se putem bubrega brzo i potpuno, s 95% eliminacije primijenjene doze mokraćom unutar četiri sata nakon ingestije. Poluživot eliminacije ibuprofena je oko 2 sata.

Farmakokinetički odnos

Posebno ispitivanje za utvrđivanje mogućih učinaka paracetamola na klirens ibuprofena u plazmi i obrnuto, nije pokazalo nikakve interakcije lijekova.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ibuprofen

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u pokusima na životinjama početno se promatrala kao lezije i ulceracije u probavnom traktu. Ispitivanja in vitro i in vivo nisu dala klinički relevantne dokaze mutagenog potencijala ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nije pronađen dokaz kancerogenih učinaka ibuprofena. Ibuprofen je uzrokovao inhibiciju ovulacije u kunića kao i poremećaj usađivanja zametka kod raznih životinjskih vrsta (kunića, štakora, miša). Eksperimentalna ispitivanja su pokazala da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. U dozama koje su otrovne po majku zabilježena je veća incidencija malformacija (oštećenja ventrikularnog septuma).

Kod životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina uzrokuje povećani gubitak pre i postimplantacije i smrtnost embrija i fetusa. Osim toga, povećana incidencija raznih deformacija, uključujući one kardiovaskularne, prijavljena je u životinja kojima je davan inhibitor sinteze prostaglandina u razdoblju organogeneze.

Paracetamol

Paracetamol u hepatotoksičnim dozama je pokazao genotoksični i kancerogeni potencijal (tumore jetre i mokraćnog mjehura), u miševa i štakora. Međutim, smatra se da je genotoksično i kancerogeno djelovanje povezano s promjenama metabolizma paracetamola u visokim dozama/koncentracijama i ne predstavlja rizik za kliničku primjenu.

Konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

kukuruzni škrob
kukuruzni škrob, prethodno geliran
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
talk

Ovojnica tablete:

boja *Opadry white OY-LS-58900* koja sadrži:

- hipromelozu (E464)
- laktozu hidrat
- titanijev dioksid (E171)
- makrogol/PEG-4000
- natrijev citrat (E331)
- talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom blister pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži 8, 10, 16 i 20 filmom obloženih tableta pakiranih u PVC/Al blistere. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swixx Biopharma Kft
Árpád fejedelem útja 26-28.
1023 Budimpešta
Mađarska

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

HR-H-062066245

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. listopada 2017.
Datum obnove odobrenja: 28. srpnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

15.01.2025.