

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Brufen Akut Duo 500 mg/200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg paracetamola i 200 mg ibuprofena.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijele do gotovo bijele, ovalne, filmom obložene tablete dimenzija 19,7 mm × 9,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za privremeno ublažavanje blage do umjerene boli povezane s migrenom, glavoboljom, boli u leđima, menstrualnom boli, zuboboljom, boli u mišićima, simptomima prehlade i gripe, grloboljom i vrućicom. Ovaj lijek je osobito prikladan za bol koja nije ublažena uzimanjem samo ibuprofena ili samo paracetamola.

Brufen Akut Duo je indicirana u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za kratkotrajnu primjenu (ne dulju od 3 dana).

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4).

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

Ovaj lijek je za kratkotrajnu primjenu i ne preporučuje se primjena dulja od 3 dana.

Odrasli

Jedna tableta do tri puta dnevno s vodom. Razmak između pojedinačnih doza mora biti najmanje šest sati.

Ako doza od jedne tablete ne omogućuje kontrolu simptoma, smiju se uzimati najviše dvije tablete do tri puta dnevno.

Razmak između doza mora biti najmanje šest sati.

Ne uzimajte više od šest tableta (1200 mg ibuprofena, 3000 mg paracetamola) u bilo kojem 24-satnom periodu.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

U starijih osoba postoji povećan rizik od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se smatra da je primjena NSAIL lijeka nužna, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena. Bolesnika treba redovito nadzirati zbog mogućnosti krvarenja u probavnom sustavu tijekom liječenja NSAIL lijekovima.

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre potrebno je smanjiti dozu ili produljiti interval doziranja. Lijekovi koji sadrže paracetamol ne smiju se primjenjivati u slučaju teškog hepatocelularnog oštećenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Dnevna učinkovita doza ne smije prijeći 60 mg/kg/dan (do najviše 2 g/dan) u sljedećim situacijama:

- odrasle osobe tjelesne težine manje od 50 kg
- blaga do umjereni insuficijencija jetre
- Gilbertov sindrom (obiteljska nehemolitička žutica)
- dehidracija
- kronična pothranjenost
- kronični alkoholizam

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega potrebno je smanjiti dozu ili produljiti interval doziranja. Potrebno je pridržavati se intervala doziranja od najmanje 6 sati. Lijekovi koji sadrže paracetamol ne smiju se primjenjivati u slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Kako bi se smanjile nuspojave, preporuča se da bolesnici uzimaju ovaj lijek s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Ovaj je lijek kontraindiciran:

- u bolesnika s preosjetljivošću na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol – povećan rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikarija) nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL)
- u bolesnika s aktivnim peptičkim ulkusom/krvarenjem, odnosno s anamnezom recidivirajućeg peptičkog ulkusa/krvarenja (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- u bolesnika s aktivnom ulceracijom/perforacijom ili krvarenjem iz probavnog sustava, odnosno s anamnezom ulceracije/perforacije ili krvarenja iz probavnog sustava, uključujući one povezane s NSAIL lijekovima (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika s poremećajima zgrušavanja krvi
- u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4).

- u istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji sadrže NSAIL lijekove, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) te acetilsalicilatnu kiselinu u dozama višim od 75 mg dnevno – povećan rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5).
- tijekom zadnjeg tromjesečja trudnoće zbog opasnosti od preuranjenog zatvaranja fetalnog *ductus arteriosus*-a s mogućom plućnom hipertenzijom (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ovaj lijek je za kratkotrajnu primjenu i ne preporučuje se primjena dulja od 3 dana.

Paracetamol

Savjetuje se oprez ako se paracetamol primjenjuje u bolesnika s:

- teškim oštećenjem funkcije bubrega,
- teškim oštećenjem funkcije jetre,
- Gilbertovim sindromom,
- akutnim hepatitisom,
- manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze,
- poviješću zlouporabe alkohola/kroničnim alkoholizmom,
- kroničnom pothranjenošću, niskim indeksom tjelesne mase, anoreksijom,
- dehidracijom,
- istodobnom primjenom lijekova koji utječu na funkciju jetre.

Opasnost predoziranja paracetamolom veća je u bolesnika s necirotičnom alkoholnom bolešću jetre. Ne uzimati s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol. U slučaju predoziranja, čak i ako se bolesnik osjeća dobro, potrebno se odmah obratiti liječniku zbog opasnosti od odgođenog ozbiljnog oštećenja funkcije jetre (vidjeti dio 4.9).

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 ili drugim uzrocima nedostatka glutationa (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.

Ibuprofen

Nuspojave se mogu smanjiti primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 te gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku) te uzimanjem doze lijeka s hranom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Kod starijih osoba postoji veća učestalost nuspojava na NSAIL lijekove, osobito krvarenja i perforacija iz probavnog sustava, koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2).

Prikriivanje simptoma osnovnih infekcija

Brufen Akut 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 varičelama. Kada se Brufen Akut 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.

Potreban je oprez u bolesnika s određenim stanjima:

Respiratorni poremećaji

U bolesnika koji boluju od bronhalne astme ili alergijske bolesti, ili ih imaju u anamnezi, prijavljeni su slučajevi bronhospazma potaknutog primjenom NSAIL.

SLE i miješana bolest vezivnog tkiva

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (*engl. systemic lupus erythematosus*, SLE) i miješanom bolešću vezivnog tkiva može postojati povećan rizik od aseptičnog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Potreban je odgovarajući nadzor i savjetovanje u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o hipertenziji i/ili blagom do umjerenom kongestivnom zatajenju srca, budući da je pri liječenju NSAIL lijekovima zabilježeno zadržavanje tekućine, hipertenzije i nastanak edema.

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

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

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

Oštećenje kardiovaskularnog sustava, bubrega i jetre

Primjena NSAIL može uzrokovati smanjenje stvaranja prostaglandina ovisno o primijenjenoj dozi te izazvati zatajenje bubrega. Bolesnici s najvećim rizikom su oni s oštećenjem funkcije bubrega, oštećenjem funkcije srca, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i stariji bolesnici. Potrebno je praćenje funkcije bubrega u tih bolesnika. Liječenje treba prekinuti u onih bolesnika kod kojih se razvije teško zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.3).

Smanjenje doze preporučuje se u bolesnika koji pokazuju znakove pogoršanja funkcije jetre. Liječenje treba prekinuti u onih bolesnika u kojih se razvije teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.3).

Gastrointestinalni učinci

Potreban je oprez prilikom primjene NSAIL lijekova u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o oboljenjima probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) jer je moguća egzacerbacija bolesti (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje, ulceracija i perforacija u probavnom sustavu, koje mogu imati i smrtni ishod, zabilježeni su za sve NSAIL lijekove bilo kada tijekom liječenja, s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim događajima probavnog sustava.

Rizik od krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu je povećan s većim dozama NSAIL lijekova, u bolesnika kod kojih postoje anamnestički podaci o ulkusu, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3), i u starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti liječenje s najnižom mogućom dozom. Kod ovih bolesnika, kao i kod bolesnika kojima je neophodno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu

povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti u nastavku i dio 4.5), potrebno je razmotriti kombinirano liječenje sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe).

Bolesnike kod kojih postoje anamnestički podaci o toksičnosti probavnog sustava, osobito starije osobe, potrebno je upozoriti da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika kod kojih se istodobno primjenjuju drugi lijekovi koji mogu povećati rizik nastanka ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi (npr. varfarin), selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici (npr. acetilsalicilatna kiselina) (vidjeti dio 4.5).

Ukoliko tijekom primjene lijekova koji sadrže ibuprofen dođe do krvarenja ili ulceracija u probavnom sustavu, liječenje se mora prekinuti.

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo rijetko su prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći riziku pojave ovih reakcija na samom početku terapije, a reakcije su u većini slučajeva nastupile tijekom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je u vezi s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje je potrebno prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

Smanjena plodnost u žena

Postoje ograničeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu umanjiti plodnost žena učinkom na ovulaciju. Primjena lijeka može utjecati na plodnost žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. Ovo je reverzibilno nakon prekida liječenja. U žena koje imaju poteškoća sa začecem ili su podvrgnute ispitivanju neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek se ne smije uzimati s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu, salicilate ili bilo koji drugi protuupalni lijek (NSAIL), osim ako je tako preporučio liječnik.

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži paracetamol) kontraindiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol – povećan rizik 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: osim ako liječnik nije preporučio male doze acetilsalicilatne kiseline (ne veće od 75 mg dnevno) jer to može povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.4). Eksperimentalni podaci ukazuju 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 situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).
- drugim NSAIL-ovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, jer mogu povećati rizik od razvoja nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži paracetamol) potrebno je uzimati s oprezom u kombinaciji s:

- kloramfenikolom: povišena koncentracija kloramfenikola u plazmi.
- kolestiraminom: kolestiramin usporava apsorpciju paracetamola. Zato se kolestiramin ne smije uzeti u razdoblju od sat vremena od primjene ovog lijeka, u slučaju kada je potrebna najjača analgezija.
- metoklopramidom i domperidonom: metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola, ali istodobnu primjenu nije potrebno izbjegavati.
- varfarinom: antikoagulacijsko djelovanje varfarina i drugih kumarina može biti pojačano dugotrajnom redovitom primjenom paracetamola, uz povećani rizik od krvarenja; povremene doze nemaju značajnog učinka.
- flukloksacilinom: 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).

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

- antikoagulansima: NSAIL lijekovi mogu pojačati učinke antikoagulansa, tj. varfarina (vidjeti dio 4.4).
- antihipertenzivima (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II) i diureticima: NSAIL mogu smanjiti učinak tih lijekova. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. U bolesnika koji istodobno uzimaju koksib i ACE inhibitore ili antagoniste angiotenzina II, ove interakcije treba uzeti u obzir. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika. Bolesnici moraju unositi dovoljnu količinu vode te se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije u početku liječenja, a nakon toga povremeno. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL-a.
- antitromboticima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- srčanim glikozidima: NSAIL lijekovi mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
- ciklosporinom: povećan rizik od nefrotoksičnosti.
- kortikosteroidima: povećan rizik od ulceracije ili krvarenja u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.4).
- diureticima: smanjeni učinak diuretika. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom NSAIL-a.
- litijem: smanjeno izlučivanje litija.
- metotreksatom: smanjeno izlučivanje metotreksata.
- mifepristonom: NSAIL lijekovi ne smiju se koristiti 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer NSAIL lijekovi mogu smanjiti učinak mifepristona.
- kinolonskim antibioticima: ispitivanja na životinjama pokazala su da NSAIL lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL i kinolonske lijekove mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.
- takrolimusom: moguće povećanje rizika od nefrotoksičnosti kada se NSAIL lijekovi primjenjuju s takrolimusom.
- zidovudinom: povećanje rizika od hematološke toksičnosti kada se NSAIL lijekovi primjenjuju sa zidovudinom. Zabilježeno je povećanje rizika od hemartroze i hematoma kod HIV-pozitivnih osoba oboljelih od hemofilije koji su istodobno liječeni zidovudinom i ibuprofenom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženih tableta kod trudnica.

Paracetamol

Epidemiološke studije u trudnoći kod ljudi nisu pokazale štetne učinke prilikom uporabe paracetamola u preporučenoj dozi.

Velika količina podataka u trudnica ne ukazuju na pojavu malformacija niti fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja kod djece izložene paracetamolu *in utero* pokazuju nejasne rezultate. U slučaju kliničke potrebe paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće, no treba se primjenjivati najmanja učinkovita doza uz najkraće moguće trajanje liječenja i najmanju moguću učestalost doziranja.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja kardiovaskularnih malformacija je povećan s manje od 1 % na otprilike 1,5 %. Vjeruje se da se rizik povećava povećanjem doze i vremenom trajanja liječenja. U životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina je rezultirala povećanom smrtnošću zametka prije i poslije implantacije i povećanom embrio-fetalnom smrtnošću. Nadalje, u životinja koje su tijekom perioda organogeneze primale inhibitore sinteze prostaglandina, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne.

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, ibuprofen može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida. Osim toga, postoje izvješća o suženju duktus arteriozusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja. Stoga tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, ibuprofen se ne smije uzimati osim ako to nije nužno potrebno. Ako ibuprofen uzimaju žene koje pokušavaju začeti ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, treba koristiti najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme.

Trebalo bi razmotriti antenatalno praćenje oligohidramniona i suženja duktus arteriozusa nakon izlaganja ibuprofenu nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje. Brufen Akut Duo treba prekinuti uzimati ako se otkrije oligohidramnion ili suženje duktusa arteriozusa.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (preuranjeno suženje/zatvaranje *ductus arteriosus*-a i plućna hipertenzija)
- poremećenoj funkciji bubrega (vidjeti gore).

Na kraju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti majku i novorođenče sljedećem:

- mogućem produljenju vremena krvarenja – antiagregacijski učinak koji se može pojaviti već pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, ibuprofen je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Stoga, ako je moguće, korištenje ovog lijeka treba izbjegavati u prvih šest mjeseci trudnoće, a kontraindicirano je u zadnja tri mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu se pojaviti u majčinom mlijeku u vrlo malim količinama (0,0008 % majčine doze). Nisu poznati štetni učinci za dojenčad.

Paracetamol se nakon oralne primjene izlučuje u majčino mlijeko, ali u klinički neznčajnoj količini. Prema dostupnim podacima nije kontraindiciran za vrijeme dojenja.

S obzirom na navedeno, nije potrebno prekidati dojenje za kratkotrajno liječenje preporučenom dozom ovog lijeka.

Plodnost

Vidjeti dio 4.4 u vezi s plodnošću žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAID lijekova moguće su nuspojave kao što su omaglica, omamljenost, umor i smetnje vida. Ako bolesnici osjete utjecaj lijeka ne smiju voziti ni upravljati strojevima.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima kombinacije ibuprofen/paracetamol nisu zabilježene dodatne nuspojave osim onih koje su zabilježene za ibuprofen ili za paracetamol pojedinačno.

Tablični prikaz nuspojava

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave dobivene iz farmakovigilancijskih podataka koje su zabilježene kod bolesnika koji su kratkotrajno ili dugotrajno uzimali ibuprofen ili paracetamol pojedinačno, a koje su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji ¹
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost s urtikarijom i pruritusom ² .
	Vrlo rijetko	Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ili životno ugrožavajući šok) ² .
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	Metabolička acidoza s povećanim anionskim procjepom ³
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Konfuzija, depresija i halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja i omaglica
	Rijetko	Parestezija
	Vrlo rijetko	Aseptički meningitis ⁴ , optički neuritis i somnolencija
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Tinitus i vertigo
Srčani poremećaji	Rijetko	Edemi
	Vrlo rijetko	Zatajenje srca ⁵
Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko	Hipertenzija ⁵

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Vrlo rijetko	Reakcije dišnog sustava uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i dispneju ² .
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu, povraćanje, proljev, dispepsija, mučnina i nelagoda u abdomenu ⁶
	Manje često	Peptički ulkus, gastrointestinalne perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava, melena i hematemeza ⁷ Ulceracije u ustima, egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti ⁸ gastritis, pankreatitis, flatulencija i konstipacija
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica ⁹ .
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza
	Manje često	Različite vrste osipa ²
	Vrlo rijetko	Bulozne reakcije uključujući Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem, i toksičnu epidermalnu nekrolizu ² . Eksfolijativne dermatoze, purpura.
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS), akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP) Fotosenzitivne reakcije
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno i kronično zatajenje bubrega ¹⁰ .
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Umor i malaksalost.
Pretrage	Često	Povišene razine alanin aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze te odstupanja u rezultatima testova funkcije jetre uz paracetamol. Povišene razine kreatinina u krvi, povišene razine ureje u krvi
	Manje često	Povišene razine aspartat aminotransferaze, povišene razine alkalne fosfataze u krvi, povišene razine kreatin kinaze u krvi, sniženi hemoglobin i povišen broj trombocita.

Opis odabranih nuspojava

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

Prvi znakovi su vrućica, grlobolja, površinski ulkus na ustima, simptomi slični gripu, jaka iscrpljenost, neobjašnjiva krvarenja te modrice i krvarenje iz nosa.

²Zabilježene su reakcije preosjetljivosti. Ove se reakcije mogu očitovati kao (a) nespecifične alergijske reakcije i anafilaksija, (b) reakcije dišnog sustava, npr. astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja ili (c) raznovrsne kožne reakcije, uključujući različite tipove osipa, svrbež, urtikarija, purpura, angioedem, a rjeđe, eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i multiformni eritem).

³Slučajevi 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.

⁴Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa izazvanog lijekovima nije u potpunosti razumljiv. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu povezanom s NSAIL ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenskog odnosa s unosom lijeka i nestanka simptoma nakon prekida uzimanja lijeka). Treba napomenuti da su primijećeni pojedinačni slučajevi aseptičnog meningitisa u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (poput sistemskog eritematoznog lupusa i miješane bolesti vezivnog tkiva) tijekom liječenja ibuprofenom, sa simptomima kao što su ukočenost vrata, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentiranost (vidjeti dio 4.4).

⁵Klinička ispitivanja upućuju da uporaba ibuprofena, posebno u visokim dozama (2400 mg/dan), može biti povezana s manjim povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (na primjer infarkt miokarda ili moždani udar) (vidjeti dio 4.4).

⁶Nuspojave koje se najčešće opažaju su gastrointestinalne prirode.

⁷Ponekad smrtonosne, osobito u starijih osoba (vidjeti dio 4.4).

⁸Vidjeti dio 4.4.

⁹Prilikom predoziranja paracetamol može uzrokovati akutno zatajenje jetre, zatajenje jetre, nekrozu jetre i oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.9).

¹⁰Posebno u dugotrajnoj primjeni, povezanoj s povećanom serumskom ureom i edemom. Uključuje i papilarnu nekrozu.

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

Kod odraslih osoba koje su unijele 10 g (ekvivalentno 20 tableta) ili više paracetamola moguće je oštećenje funkcije jetre. Unošenje 5 g (ekvivalentno 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja funkcije jetre ako bolesnik ima neke od faktora rizika navedenih u nastavku:

- a) dugotrajno uzima karbamazepin, fenobarbiton, fenitoin, primidon, rifampicin, gospinu travu ili druge lijekove koji induciraju jetrene enzime
- b) redovito konzumira alkohol u količinama većima od preporučenih
- c) ima mogući nedostatak glutaciona, npr. poremećaj prehrane, cističnu fibrozu, infekciju HIV-om, ako gladuje ili ima kaheksiju.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje funkcije jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola, kada se može uočiti poremećaj testova funkcije jetre. Mogu nastupiti nepravilnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Prilikom ozbiljnijeg trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema te smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom nekrozom bubrežnih kanala koje nagovještava bol u slabinama, hematurija i

proteinurija, može se razviti čak i bez teškog oštećenja funkcije jetre. Prijavljena je pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Mjere liječenja

Brzo djelovanje ključno je u postupanju u slučaju predoziranja paracetamolom. Iako izostaju značajniji rani simptomi, bolesnike treba žurno uputiti u bolnicu radi hitnog medicinskog zbrinjavanja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i ne moraju odražavati težinu predoziranja ni rizik od oštećenja organa. Zbrinjavanje mora biti u skladu s važećim smjericama za liječenje.

Valja razmotriti davanje aktivnog ugljena ako je prekomjerna doza uzeta unutar 1 sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba odrediti 4 sata nakon uzimanja doze, ili kasnije (ranije izmjerene koncentracije nisu pouzdane).

N-acetilcistein može se dati do 24 sata nakon uzimanja paracetamola, no maksimalni se zaštitni učinak postiže u vremenu do 8 sati nakon uzimanja paracetamola. Nakon toga učinkovitost protuotrova naglo slabi.

Ako je potrebno, bolesniku se *N*-acetilcistein treba dati intravenski, prema propisanoj shemi doziranja. Ako ne dođe do povraćanja, oralno primijenjeni metionin može biti prikladna alternativa u područjima udaljenima od bolnice.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre, koji se jave više od 24 sata nakon predoziranja, trebaju potražiti savjet liječnika specijalista za otrovanja i liječiti se u skladu s utvrđenim smjericama.

Ibuprofen

Kod djece se simptomi mogu manifestirati nakon uzimanja više od 400 mg/kg ibuprofena. U odraslih je odgovor na dozu manje jasan.

Poluvrijeme eliminacije kod predoziranja iznosi od 1,5 do 3 sata.

Simptomi

Kod većine bolesnika koji su uzeli klinički značajne količine NSAID-a razvit će se samo mučnina, povraćanje, bolovi u epigastriju ili rjeđe proljev. Mogući su i tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. Prilikom ozbiljnijeg predoziranja zabilježena je toksičnost središnjeg živčanog sustava, koja se manifestira kao omanjnost, a u nekim slučajevima kao ekscitiranost i dezorijentacija ili koma. Ponekad se kod bolesnika razviju konvulzije. Prilikom ozbiljnijeg predoziranja može se pojaviti metabolička acidoza te protrombinsko vrijeme/INR može biti produženo, vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem cirkulirajućih faktora zgrušavanja. Produljena primjena u dozama višim od preporučenih ili predoziranje može rezultirati renalnom tubularnom acidozom i hipokalemijom. U slučaju da je bolesnik istovremeno dehidriran, može doći do zatajenja bubrega i zatajenja jetre. Kod astmatičara može doći do pogoršanja astme.

Mjere liječenja

Liječenje mora biti simptomatsko i suportivno te uključivati održavanje prohodnosti dišnih puteva i praćenje srčanih i vitalnih znakova sve do stabilizacije bolesnika. Potrebno je razmotriti oralnu primjenu aktivnog ugljena ako bolesnik zatraži pomoć unutar 1 sata od uzimanja potencijalno toksične količine. Ako su česte ili dugotrajne, konvulzije treba liječiti diazepamom ili lorazepamom primijenjenim intravenski. U slučaju astme potrebno je primijeniti bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali analgetici i antipiretici, anilidi, paracetamol u kombinacijama (bez psiholeptika), ATK oznaka: N02BE51

Mehanizam djelovanja

Farmakološko djelovanje ibuprofena i paracetamola razlikuje se u mjestu i načinu djelovanja. Ti komplementarni načini djelovanja pružaju sinergijski učinak što rezultira jačim ublažavanjem boli i vrućice, nego pri djelovanju djelatnih tvari pojedinačno.

Farmakodinamički učinci

Ibuprofen je nesteroidni antireumatski lijek (NSAIL) koji je pokazao djelotvornost u uobičajenim životinjskim eksperimentalnim modelima upale putem inhibicije sinteze prostaglandina. Prostaglandini senzibiliziraju završetke nociceptivnih aferentnih živčanih vlakana na posrednike, kao što je bradikinin. Ibuprofen perifernom inhibicijom ciklooksigenaze-2 (COX-2) izaziva analgetski učinak te dovodi do smanjena senzibilizacije završetaka nociceptivnih živčanih vlakana. Ibuprofen također inhibira potaknutu migraciju leukocita u područja upale. Ibuprofen ima naglašeno djelovanje unutar leđne moždine, dijelom zbog inhibicije COX-a. Antipiretički učinak ibuprofena rezultat je centralne inhibicije stvaranja prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Kod ljudi ibuprofen smanjuje bol kod upale, oticanje i vrućicu.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. U nekim farmakodinamičkim ispitivanjima, u kojima je primijenjena jednokratna doza ibuprofena od 400 mg unutar 8 h prije ili unutar 30 min nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim otpuštanjem (81 mg), primijećen je smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Usprkos nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da redovita dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline. Pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije potpuno definiran; no postoje značajni dokazi u prilog hipotezi o centralnom antinociceptivnom učinku. Različita biokemijska istraživanja ukazuju na centralnu inhibiciju djelovanja enzima COX-2. Paracetamol također može stimulirati djelovanje silaznih puteva 5-hidroksitriptamina (serotonina) koji inhibiraju prijenos nociceptivnih signala u leđnoj moždini. Dokazano je da je paracetamol vrlo slab inhibitor perifernih izoenzima COX-1 i 2.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička učinkovitost ibuprofena i paracetamola dokazana je kod boli povezane s glavoboljom, zuboboljom i dismenorejom te vrućicom; nadalje, učinkovitost je prikazana kod pacijenata s boli i vrućicom povezanim s prehladom i gripom te kod modela boli kao što su upaljeno grlo, bol u mišićima ili ozljeda mekog tkiva i bol u leđima.

Ibuprofen/paracetamol je osobito prikladan za bol koja nije ublažio sam ibuprofen u dozi od 400 mg ili paracetamol u dozi od 1000 mg i za brže ublažavanje boli od ibuprofena.

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja provedena su s kombinacijom djelatnih tvari na modelu akutne boli kod postoperacijske zubobolje. Ispitivanja pokazuju sljedeće:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od ibuprofena 400 mg ($P < 0.05$) i od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) koji su klinički i statistički značajni..

- Trajanje analgetskog učinka značajno je dulje za ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete (8,4 sata) u usporedbi s paracetamolom u dozama od 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg (5,2 sata, $p < 0,0001$).
- Procjena globalnog dojma primjene ispitivanog lijeka kod ispitanika pokazala je visoke razine zadovoljstva pri čemu je 88,0 % ocijenilo ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete ocjenom „dobar”, „vrlo dobar” ili „odličan” za ublažavanje boli. Lijek s fiksnom kombinacijom dao je značajno bolje rezultate od ibuprofena u dozi od 200 mg, paracetamola u dozama od 500 mg i 1000 mg ($p < 0,001$ u svim slučajevima).

Jedna doza ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženih tableta pruža učinkovitije ublažavanje boli od kombinacije paracetamol 1000 mg /kodein fosfat 30 mg ($p=0,0001$) i nije bila inferiorna naspram kombinacije ibuprofen 400 mg /kodein fosfat 25,6 mg.

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete imaju brzi početak djelovanja s „potvrđenim osjetnim ublažavanjem boli” koje se postiže s medijanom od 15,6 minuta (doza od 1 tablete) ili 18,3 minute (doza od 2 tablete), što je brže od ibuprofena u dozi od 200 mg (30,1 minuta, $p < 0,001$), ibuprofena u dozi od 400 mg (23,8 minuta, $p=0,0001$) i paracetamola u dozi od 500 mg (23,7 minuta, $p=0,0001$). „Značajno ublažavanje boli” postignuto je s medijanom od 39,3 minute (doza od 1 tablete) ili 44,6 minuta (doza od 2 tablete), što je značajno brže od ibuprofena u dozi od 200 mg (80,0 minuta, $p < 0,0001$), ibuprofena u dozi od 400 mg (70,5 minuta, $p=0,0001$), paracetamola u dozi od 500 mg (50,4 minute, $p=0,001$) i paracetamola u dozi od 1000 mg (45,6 minuta, $p < 0,05$).

Druga randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja provedena su s kombinacijom djelatnih tvari na modelu akutne boli kod postoperacijske zubobolje. Ispitivanja pokazuju sljedeće:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od ibuprofena u dozi 400 mg ($p < 0,05$) i paracetamola u dozi od 1000 mg ($p < 0,0001$)
- Trajanje analgetskog učinka značajno je dulje za ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete (9,1 sat) u usporedbi s paracetamolom u dozama od 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5,2 sata).
- Procjena globalnog dojma primjene ispitivanog lijeka kod ispitanika pokazala je visoke razine zadovoljstva pri čemu je 93,2 % ocijenilo lijek ocjenom „dobar”, „vrlo dobar” ili „odličan” za ublažavanje boli. Lijek s fiksnom kombinacijom dao je značajno bolje rezultate od paracetamola u dozi od 1000 mg ($p < 0,0001$).

Još jedno randomizirano, dvostruko slijepo kontrolirano kliničko ispitivanje provedeno je s ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženim tabletama u liječenju kronične boli u koljenu. Ispitivanje je pokazalo sljedeće:

- Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od paracetamola u dozi od 1000 mg pri kratkotrajnom liječenju ($p < 0,01$) i pri dugotrajnom liječenju ($p < 0,01$).
- Procjena globalnog dojma primjene ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženih tableta u ispitanika pokazala je visoke razine zadovoljstva pri čemu je njih 60,2 % ocijenilo lijek ocjenom „dobar” ili „odličan” za dugotrajno liječenje bolnog koljena. Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete dale su značajno bolje rezultate od paracetamola 1000 mg ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od kombinacije paracetamol 1000 mg /kodein fosfat 30 mg ($p < 0,0001$) i kombinacije ibuprofen 400 mg /kodein fosfat 25,6 mg ($p=0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola, kada su uzeti putem ovog lijeka, nisu se promijenili kada su primijenjeni u kombinaciji, kao jedna doza ili kao ponovljene doze.

Ovaj je lijek formuliran upotrebom tehnologije koja omogućava da se ibuprofen i paracetamol otpuštaju istodobno, u svrhu kombiniranog učinka djelatnih tvari.

Apsorpcija

Ibuprofen se dobro apsorbira iz probavnog sustava te se značajno veže na proteine plazme. Ibuprofen difundira u sinovijalnu tekućinu. Ibuprofen je u plazmi prisutan 5 minuta nakon uzimanja ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta, a vršne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 1 do 2 sata nakon uzimanja lijeka na prazan želudac. Kada su ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tablete uzete s hranom, vršne koncentracije ibuprofena u plazmi bile su niže i postignute kasnije s medijanom od 25 minuta, ali je ukupni stupanj apsorpcije bio ekvivalentan.

Paracetamol se brzo apsorbira iz probavnog trakta. Vežanje na proteine plazme je zanemarivo pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je ovisno o dozi. Paracetamol je u plazmi prisutan 5 minuta nakon uzimanja ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta, a vršne koncentracije u plazmi postižu se u roku od 0,5 do 0,67 sati nakon uzimanja lijeka na prazan želudac. Kada su ibuprofen /paracetamol 200 mg/500 mg tablete uzete s hranom, vršne koncentracije paracetamola u plazmi bile su niže i postignute kasnije s medijanom od 55 minuta, ali je ukupni stupanj apsorpcije bio ekvivalentan.

Biotransformacija i eliminacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri u dva primarna metabolita te se primarno izlučuju putem bubrega, nepromijenjeni ili u obliku primarnih konjugata, zajedno sa zanemarivom količinom nepromijenjenog ibuprofena. Izlučivanje putem bubrega brzo je i potpuno. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 2 sata. U ograničenim ispitivanjima ibuprofen je nađen u majčinom mlijeku u vrlo niskim koncentracijama.

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje urinom uglavnom u obliku konjugata glukuronida i sulfatnih konjugata, a 10 % u obliku glutationskih konjugata. Manje od 5 % paracetamola izlučuje se u nepromijenjenom obliku. Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 3 sata.

Manje značajan hidroksilirani metabolit, koji obično nastaje u vrlo malim količinama putem oksidaza miješanih funkcija u jetri te se obično konjugira s glutationom u jetri (detoksifikacija), može se nakupiti uslijed predoziranja paracetamolom i prouzročiti oštećenje funkcije jetre.

Starije osobe

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki sigurnosni profil ibuprofena i paracetamola utvrđen je u ispitivanjima na životinjama te na temelju opsežnog kliničkog iskustva kod ljudi. Nema novih nekliničkih podataka koji bi bili bitni za propisivača lijeka, a koji nisu navedeni u ovom sažetku opisa svojstava lijeka.

Paracetamol

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja u kojima se upotrebljavaju trenutno priznati standardi za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra

Kukuruzni škrob

Krospovidon (vrsta A) (E 1202)

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E 551)

Povidon K-30 (E 1201)

Škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

Talk (E 553b)

Stearatna kiselina (50)

Ovojnica

Poli(vinilni alkohol) (E 1203)

Talk (E 553b)

Makrogol 3350 (E 1521)

Titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-PVC/PVDC blisteri u kutijama s 10, 12, 16 ili 20 filmom obloženih tableta.

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

Viatrix Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

Irska

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

HR-H-355286054

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 14. siječnja 2020.

Datum obnove odobrenja: 26. studenog 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. svibnja 2026.