

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

NEOFEN COMBO

200 mg + 500 mg

filmom obložena tableta

ibuprofen + paracetamol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg ibuprofena i 500 mg paracetamola. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele ili gotovo bijele, ovalne tablete obložene sedefastom ovojnicom s otisnutom oznakom spirale.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek se primjenjuje za neposredno liječenje blagih do umjerenih bolova kao što su migrena, glavobolja, bolovi u leđima, menstrualni bolovi, zubobolja, reumatski i mišićni bolovi, bolovi uzrokovani blagim oblicima artritisa, prehlada i gripa, grlobolja ili povišena tjelesna temperatura. Lijek je posebno prikladan za liječenje bolova za koje su potrebna sredstva protiv bolova jača od ibuprofena ili paracetamola kada se primjenjuju odvojeno.

4.2 Doziranje i način primjene

Primjena kroz usta, za kratkotrajnu primjenu (ne duže od 3 dana).

Primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. (Vidjeti dio 4.4). Ukoliko se simptomi nastave ili pogoršaju ili ako se ovaj lijek mora primjenjivati duže od 3 dana, bolesnik treba zatražiti savjet liječnika.

Odrasli: jedna tableta do 3 puta na dan s vodom. Razmak između doza mora biti najmanje 6 sati.

Ukoliko simptomi ne prestanu nakon uzimanja jedne tablete, mogu se uzeti najviše dvije tablete do tri puta na dan. Razmak između doza mora biti najmanje 6 sati.

Ne preporučuje se primjena više od šest tableta (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena) unutar 24 sata.

Kako bi se minimizirao rizik od nuspojava, lijek NEOFEN COMBO treba uzimati uz obrok.

Starije osobe: Nije potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.4).

U starijih osoba postoji veća učestalost nastanka nuspojava. Ukoliko je potrebno uzimanje lijekova iz skupine NSAID, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. Tijekom liječenja lijekovima iz skupine NSAID treba redovito pratiti stanje bolesnika zbog mogućeg krvarenja u probavnom sustavu.

Djeca i adolescenti: Ne primjenjivati u osoba mlađih od 18 godina.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran:

- u bolesnika s utvrđenom preosjetljivošću na ibuprofen, paracetamol ili neku od pomoćnih tvari (vidjeti dio 6.1)
- kada se primjenjuje istodobno s drugim proizvodima koji sadrže paracetamol zbog povećanog rizika od ozbiljnih neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.5),
- u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (npr. bronhospazam, angioedem, astmu, rinitis ili urtikariju) povezane s uzimanjem acetilsalicilatne kiseline ili nekog drugog lijeka iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova i antireumatika (NSAID)
- u bolesnika s aktivnom ulceracijom, perforacijom ili krvarenjem u probavnom sustavu ili koji u anamnezi imaju ulceraciju, perforaciju ili krvarenje u probavnom sustavu, uključujući slučajeve povezane s uzimanjem lijekova iz skupine NSAID (vidjeti dio 4.4)
- u bolesnika s poremećajem zgrušavanja
- u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega, teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4)
- u slučaju istodobne primjene drugih lijekova iz skupine NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i acetilsalicilatnu kiselinu u dozi većoj od 75 mg dnevno - povećani rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- u posljednjem tromjesečju trudnoće zbog rizika preranog zatvaranja ductus arteriosusa fetusa i plućne hipertenzije (vidjeti dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

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

Preporučena doza ne smije biti prekoračena.

Potrebno se odmah obratiti ljekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju. Čuvati van pogleda i dohvata djece.

Paracetamol:

Paracetamol treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega ili teškim oštećenjem jetre. Rizik od predoziranja paracetamolom veći je u pacijenata sa alkoholnim zatajenjem jetre bez simptoma ciroze. U slučaju predoziranja, trebate se odmah javiti svom ljekaru, čak i ako se osjećate dobro, jer postoji rizik od odloženog ozbiljnog oštećenja 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 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 pioglutamatne acidoze kao podležeg uzroka HAGMA-e u bolesnika s višestrukim čimbenicima rizika.

Ibuprofen:

Kako bi se minimizirao rizik od nuspojava, treba primijeniti najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2, a o rizicima za gastrointestinalni i kardiovaskularni sustav pročitati u nastavku), a lijek treba uzimati sa hranom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe:

U starijih osoba postoji veća učestalost nastanka ozbiljnih nuspojava vezanih za uzimanje lijekova iz skupine NSAID, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu. Posljedice tih nuspojava su u starijih osoba teže, a mogu imati i smrtni ishod (vidjeti dio (4.2).

- ***Respiratorni poremećaji***

Zabilježeni su slučajevi iznenadnog bronhospazma nakon primjene lijekova iz grupe NSAID kod pacijenata sa aktivnom ili anamnezom bronhalne astme.

- ***SLE i miješani poremećaji vezivnog tkiva***

Pacijenti sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) ili miješanim bolestima vezivnog tkiva imaju povećan rizik od razvoja aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

- ***Prikrivanje simptoma osnovne infekcije:***

Ovaj lijek može prikriti simptome infekcije, što može dovesti do odloženog početka odgovarajućeg liječenja i time pogoršati učinke infekcije. Ovaj je fenomen primijećen kod vanbolničke bakterijske pneumonije i bakterijskih komplikacija povezanih sa varicelama.

Ako se ovaj lijek upotrebljava za ublažavanje temperature ili boli povezane s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim okruženjima, pacijent bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

- ***Učinci na cirkulacijski i cerebrovaskularni sistem***

Pacijente sa hipertenzijom u anamnezi ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca, kao i one s retencijom tečnosti i edemima, treba primjereno nadzirati i dati im odgovarajuće savjete. Zadržavanje tečnosti i edem prijavljeni su u vezi s liječenjem lijekovima iz grupe NSAID.

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 (npr. infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi uzimanje ibuprofena u malim dozama (npr. ≤ 1200 mg/dan) bilo povezano sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

Pacijente sa 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 pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (na primjer, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

- ***Poremećaj funkcije kardiovaskularnog sustava, bubrega i jetre:***

Primjena lijekova iz skupine NSAID može, ovisno o dozi, dovesti do inhibicije sinteze prostaglandina i ubrzati pojavu poremećaja bubrega. Rizik za nastanak navedene reakcije najveći je u bolesnika s disfunkcijom bubrega, srca, jetre, u osoba koje uzimaju diuretike i starijih osoba. U tih bolesnika treba pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.3).

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

- ***Gastrointestinalni učinci***

Potreban je oprez kod primjene lijekova iz skupine NSAID-a u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju bolesti probavnog sustava (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest), jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

Krvarenja, ulceracije i perforacije u probavnom sustavu, od kojih neke mogu imati i smrtni ishod, zabilježene su bilo kada tijekom primjene svih lijekova iz skupine NSAID, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u povijesti bolesti.

Rizik od razvoja krvarenja, ulceracija i perforacija u probavnom sustavu veći je pri višim dozama lijekova iz skupine NSAID, u bolesnika s poviješću ulkusa, osobito ako su bili komplicirani krvarenjem

ili perforacijom (vidjeti dio 4.3), kao i u starijih osoba. U tih bolesnika liječenje treba početi najnižom mogućom dozom. Kod ovakvih bolesnika te u onih kojima istodobno treba niska doza acetilsalicilatne kiseline ili drugi lijekovi koji bi mogli povećati rizik za poremećaje u probavnom sustavu, potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. misoprostolom ili inhibitorima protonske crpke) (vidjeti u nastavku i dio 4.5).

Bolesnicima koji u anamnezi imaju podatke koji bi upućivali na toksičan učinak lijekova na probavni sustav, osobito starijim osobama, preporuča se da prijave svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenje u probavnom sustavu), posebno u početnim fazama liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulanasa kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombotika, poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika kod kojih tijekom primjene ibuprofena dođe do krvarenja ili ulceracije u probavnom sustavu, primjenu lijeka treba odmah prekinuti.

- **Kožne reakcije**

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo su rijetko prijavljene povezano s primjenom nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) (vidjeti dio 4.8). Čini se kako je najveći rizik 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 povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Liječenje ibuprofenom potrebno je prekinuti pri prvoj pojavi znakova i simptoma teških kožnih reakcija, poput kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti.

- **Plodnost kod žena**

Postoje ograničeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu utjecati na plodnost žene djelovanjem na ovulaciju i ne preporučuju se ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. Ovo je reverzibilno po prekidu liječenja.

U žena koje imaju problema sa začećem ili koje su na pretragama zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek je kontraindiciran za primjenu sa drugim lijekovima koji sadrže paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilnu kiselinu, salicilate ili s bilo kojim drugim nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAID), osim ako ljekar drugačije ne preporuči.

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže paracetamol) kontraindiciran je za primjenu u kombinaciji sa drugim proizvodima koji sadrže paracetamol zbog povećanog rizika od pojave ozbiljnih neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobna primjena ovih lijekova povezana s metaboličkom acidozom s povećanim anionskim procjepom zbog piroglutamatne acidoze, osobito kod pacijenata kod kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4.).

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže ibuprofen i lijekove iz skupine NSAID) kontraindiciran je u kombinaciji sa:

- Acetilsalicilatnom kiselinom, osim ako vam ljekar nije savjetovao da uzimate nisku dozu acetilsalicilne kiseline (ne više od 75 mg dnevno), jer to može povećati rizik od pojave neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.4). Klinički podaci pokazuju da ibuprofen može privremeno inhibirati učinke niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se lijekovi primjenjuju istodobno.

Iako je neizvjesno da li se ti podaci mogu ekstrapolirati na kliničke podatke, ne može se isključiti mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može ograničiti kardioprotektivni učinak niskih doza acetilsalicilne kiseline. Vjeruje se da povremena primjena ibuprofena nema značajan klinički značaj (vidjeti dio 5.1). drugim lijekovima iz grupe NSAIL, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2), jer se povećava rizik od pojave neželjenih djelovanja (vidjeti dio 4.3.).

Ovaj lijek (kao i sve druge lijekove iz grupe NSAIL) treba primjenjivati sa oprezom kada se uzimaju istodobno sa:

- Kolestiraminom: kolestiramin smanjuje brzinu apsorpcije paracetamola. Stoga, ako je potrebno maksimalno ublažavanje boli, kolestiramin se ne smije uzimati unutar sat vremena od uzimanja lijeka.
- Metoklopramidom i domperidonom: metoklopramid i domperidon povećavaju brzinu apsorpcije paracetamola. Međutim, ne mora se izbjegavati istodobna primjena ovih lijekova.
- Varfarinom: produljeno redovito svakodnevno uzimanje paracetamola može pojačati učinak varfarina i drugih lijekova iz skupine kumarina, s povećanim rizikom od krvarenja; povremene doze nemaju značajan učinak.

Treba biti oprezan kada se u kombinaciji s **ovim lijekom** (kao i svim drugim lijekovima koji sadrže ibuprofen i lijekove iz skupine NSAID-a) koriste:

- Antihipertenzivi: (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzin II receptora) i diuretici: lijekovi iz grupe NSAID mogu smanjiti učinak ovih lijekova. U nekih bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici sa smanjenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzin II receptora i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega koje je često reverzibilno. Mogućnost ove interakcije treba razmotriti u pacijenata koji uzimaju coksib istodobno sa ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora. Stoga se ovu kombinaciju lijekova mora primjenjivati s oprezom, posebice u starijih bolesnika.
Bolesnici moraju unositi dovoljnu količinu tekućine te se mora razmotriti praćenje bubrežne funkcije u razdoblju nakon započinjanja kombiniranog liječenja i periodički nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti uzrokovane primjenom lijekova iz grupe NSAID.
- Antitrombotici i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik krvarenja iz probavnog sustava (vidjeti dio 4.4)
- Srčani glikozidi: lijekovi iz skupine NSAID mogu pogoršati zatajivanje srca, smanjiti GFR i povećati razinu glikozida u plazmi
- Ciklosporin: povećava rizik nefrotoksičnosti
- Kortikosteroidi: povećan rizik nastanka gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja (vidjeti dio 4.4)
- Litij: smanjeno izlučivanje litija
- Metotreksat: smanjeno izlučivanje metotreksata
- Mifepriston: lijekove iz skupine NSAID ne treba koristiti 8 do 12 dana nakon primjene mifepristona jer mogu smanjiti njegov učinak
- Kinolonski antibiotici: ispitivanja na životinjama pokazala su da lijekovi iz skupine NSAID mogu povećati rizik konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAID i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik razvoja konvulzija.
- Takrolimus: kada se lijekovi iz skupine NSAID uzimaju istodobno s takrolimusom povećana je mogućnost pojave nefrotoksičnosti
- Zidovudin: kada se zidovudin primjenjuje s lijekovima iz skupine NSAID postoji rizik hematološke toksičnosti. Dokazano je da u HIV-pozitivnih bolesnika s hemofilijom uzimanje ibuprofena sa zidovudinom dovodi do povećanog rizika nastanka hemartroza i hematoma.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnoća.

Paracetamol

Velika količina podataka koji se odnose na trudnice ukazuje na to da lijek ne uzrokuje malformacije niti je toksičan za fetus ili novorođenčad. Zaključci iz epidemioloških ispitivanja o razvoju nervnog sistema u djece izložene paracetamolu u maternici su dvosmisleni. Paracetamol se može upotrebljavati tokom trudnoće ako je klinički opravdano. Međutim, najnižu učinkovitu dozu treba primjenjivati kroz najkraći mogući period i što je rjeđe moguće.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na tijek trudnoće i/ili razvoj embrija ili fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od pobačaja i razvojnih nedostataka srca i gastrointestinalnog trakta u fetusa tokom liječenja inhibitorima sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih nedostataka povećan je sa manje od 1 % na približno 1,5 %. Čini se da se ovaj rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja, primjena inhibitora sinteze prostaglandina uzrokuje gubitak trudnoće tokom predimplantacijske i postimplantacijske faze embrija i embrio-fetalnu smrtnost. Nadalje, u životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tokom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne

Od 20. tjedna trudnoće nadalje, primjena ovog lijeka može uzrokovati oligohidramnion kao rezultat bubrežne disfunkcije fetusa. Ovo se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida. Dodatno, prijavljeni su slučajevi stenoze arterioznog duktusa uslijed primjene u drugom trimestru trudnoće. Zbog toga se ibuprofen ne smije koristiti tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, osim ako je to nužno potrebno. Ako ovaj lijek koristi žena koja pokušava začeti, ili tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, dozu treba držati što nižom, a trajanje liječenja što je moguće kraće. Nakon izlaganja ovom lijeku nekoliko dana od 20. sedmice gestacije pa nadalje, treba razmotriti prenatalni monitoring zbog oligohidramniona i stenoze arterioznog duktusa. Liječenje ovim lijekom treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili stenoze arterioznog duktusa.

U zadnjem trimestru trudnoće uzimanje ibuprofena je kontraindicirano, jer svi inhibitori sinteze prostaglandina u fetusu mogu dovesti do:

- kardiopulmonalne toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterioznog duktusa i plućna hipertenzija);
- oštećenja bubrega koje može napredovati do zatajenja bubrega s oligohidramnijem (vidi gore)

Na kraju trudnoće, za majku i novorođenče:

- moguće je produženje vremena krvarenja, antiagregacijski učinci se mogu pojaviti čak i pri primjeni vrlo niskih doza
- inhibicija kontrakcija uterusa, što može rezultirati odgođenim ili produženim porodom.

Posljedično, ovaj lijek je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

U skladu s gore navedenim, ako je moguće, treba izbjegavati primjenu ovog lijeka tokom prvih 6 mjeseci trudnoće, a ovaj lijek je kontraindiciran tokom zadnja 3 mjeseca trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama (0,0008 % majčine doze). Nema poznatih štetnih učinaka na dojenčad.

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnim količinama. Dostupni objavljeni podaci ne predstavljaju kontraindikaciju za dojenje.

Zbog toga nije potrebno prekinuti dojenje tokom kratkotrajnog liječenja preporučenom dozom ovog proizvoda.

Plodnost:

Vidjeti dio 4.4 koji se odnosi na plodnost u žena.

4.7 Djelovanje na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Primjena lijekova iz skupine NSAID može uzrokovati nastanak nuspojava kao što su omaglica, omamljenost, umor i poremećaji vida. Ukoliko se gore navedeni simptomi pojave, bolesnik ne smije upravljati vozilima i strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja provedena s ovim lijekom nisu otkrila nikakve nuspojave osim onih opaženih pri primjeni ibuprofena ili paracetamola samostalno.

U tablici u nastavku prikazani su podaci o nuspojavama prikupljeni u vezi s praćenjem sigurnosti farmakoterapije u pacijenata koji su uzimali ibuprofen ili paracetamol odvojeno za kratkotrajnu i dugotrajnu primjenu.

Nuspojave koje su povezane s primjenom samog ibuprofena ili samog paracetamola navedene su u tablici u nastavku po organskoj skupini i učestalosti pojavljivanja. Nuspojave koje su zabilježene nakon primjene ibuprofena prikazane su prema organskim

sistemima i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$), vrlo rijetko ($< 1/10,000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake grupe prema učestalosti, nuspojave su navedene od ozbiljnih prema manje ozbiljnim.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko ($\leq 1/10,000$)	Hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija). Prvi znakovi su: povišena temperatura, grlobolja, površinski vrjedovi u ustima, simptomi slični gripi, teška iscrpljenost, krvarenje i stvaranje modrica te krvarenja iz nosa nepoznate etiologije.
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često ($\geq 1/1,000$ do $\leq 1/100$)	Preosjetljivost s urtikarijom i svrabom. ¹

	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Zabilježene su reakcije preosjetljivosti ¹ kao što su nespecifične reakcije preosjetljivosti i anafilaktičke reakcije. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu biti: oticanje lica, jezika i grla, dispneja, tahikardija, pad krvnog tlaka (anafilaktička reakcija, angioedem ili teški šok).
Psihički poremećaji	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Konfuzija, depresija i halucinacije.
Poremećaji živčanog sustava	Manje često ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$)	Glavobolja i omaglica.
	Rijetko ($\geq 1/10\,000$)	Parestezija
	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Aseptični meningitis, optički neuritis i pospanost. Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa izazvanog lijekovima nije u potpunosti shvaćen. Međutim, dostupni podaci o aseptičnom meningitisu povezanom s NSAID ukazuju na reakciju preosjetljivosti (zbog vremenske povezanosti s uzimanjem lijeka i nestanka simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka). U izoliranim slučajevima, u bolesnika s poremećajima imunološkog sustava (kao što je sistemski eritemski lupus ili miješana bolest vezivnog tkiva) zabilježen je aseptički meningitis koji se manifestira: ukočenošću vrata, glavoboljom, mučninama, povraćanjem, povišenom temperaturom, poremećajem svijesti i dezorijentacijom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Poremećaji vida.
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Tinitus i vrtoglavica.
Srčani poremećaji	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Edem
	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Zatajenje srca

Krvožilni poremećaji	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Hipertenzija 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).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Reaktivnost dišnih putova, uključujući astmu, pogoršanje simptoma astme, bronhospazam i otežano disanje ¹
Poremećaji probavnog sustava	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Bolovi u trbuhu, proljev, dispepsija, mučnina, želučane smetnje i povraćanje.
	Manje često ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$)	Čir na želucu, perforacije ili krvarenje iz probavnog sustava koji se manifestiraju melenom, hematemezom, ulcerozni stomatitis, pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti dio 4.4, gastritis, pankreatitis, nadutost s plinovima i zatvor.
Poremećaj metabolizma i prehrane	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)	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 se može pojaviti kao posljedica niskih razina glutatona u tih bolesnika.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Poremećaji jetrene funkcije, hepatitis ili žutica. U slučaju predoziranja paracetamolom može doći do akutnog zatajenja jetre, zatajenja jetre, nekroze jetre i oštećenja jetre (vidjeti točku 4.9).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Prekomjerno znojenje.
	Manje često ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$)	Različite vrste osipa. ¹
	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Ozbiljne kožne reakcije kao što su bulozne reakcije, uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidemalnu nekrolizu ¹ , alopeciju.
	Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS). Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Reakcije fotoosjetljivosti.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Različiti oblici nefrotoksičnosti uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom i akutno ili kronično zatajenje bubrega (Naročito pri dugotrajnoj upotrebi, povezanoj s povećanjem ureje u serumu i edemom. Također uključuje papilarnu nekrozu.)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko ($\leq 1/10\,000$)	Umor i slabost.
Pretrage	Često ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost gama-glutamilttransferaze, izmijenjeni parametri pokazatelja funkcije jetre nakon primjene paracetamola. Povećanje razine kreatinina u serumu i povećana koncentracija uree u krvi
	Manje često ($\geq 1/1\,000$ do $\leq 1/100$)	Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alkalne fosfataze u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, smanjena razina hemoglobina i povećanje broja trombocita.

¹ Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije, (b) aktivnosti respiratornog trakta, npr. astma, pojačana astma, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različitih kožnih reakcija npr. pruritus, urtikarija, angioedem i rjeđe ekfolijativna i bulozna dermatitoza (uključujući epidermalnu nekrolizu, Stevens-Johnsonov sindrom i eritemu multiforme).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj se više informacija može dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavu sumnje na neželjena dejstva lijeka, koji se može naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Paracetamol

Oštećenje jetre moguće je u odraslih osoba koje uzmu 10 g (što odgovara količini od 20 tableta) ili više paracetamola. Uzimanje 5 g (što odgovara količini od 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre u bolesnika u kojih postoji jedan ili više dolje navedenih faktora rizika:

- a) dugotrajno uzimanje karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina, primidona, rifampicina, gospine trave ili drugih lijekova koji induciraju jetrene enzime.
- b) u osoba koje redovito konzumiraju alkohol u većim količinama od preporučenih.
- c) u osoba koje imaju ima manjak glutaciona, kao posljedica poremećaja u prehrani, cistične fibroze,

infekcije HIV-om, gladovanja ili kahesije.

Simptomi predoziranja

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može se primijetiti 12 do 48 sati nakon predoziranja - u ispitivanjima je zabilježen nepravilan rad jetre. Mogu nastupiti poremećaji u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, hemoragije, hipoglikemije, moždanog edema i smrti. Čak i bez znakova teškog oštećenja jetre može se razviti akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom koju snažno nagovještava bol u slabinama, hematurija i proteinurija. Prijavljena je i pojava srčanih aritmija i pankreatitisa.

Liječenje predoziranja

U slučaju predoziranja paracetamolom potrebno je odmah poduzeti mjere. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnika treba hitno hospitalizirati. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i ne moraju odražavati stupanj predoziranja i rizik od oštećenja unutarnjih organa. Slijediti utvrđene terapijske smjernice.

Ako se predoziranje dogodilo unutar sat vremena, treba razmotriti uporabu aktivnog ugljena.

Određivanje koncentracije paracetamola u plazmi treba provesti nakon 4 ili više sati od predoziranja (ranija mjerenja nisu pouzdana).

Do 24 sata nakon predoziranja paracetamolom može se primijeniti N-acetilcistein, no najbolja je učinkovitost do 8 sati nakon predoziranja. Učinkovitost ovog antidota brzo se smanjuje nakon ovog vremena.

Ako je potrebno, N-acetilcistein se može primijeniti intravenozno prema utvrđenom rasporedu doziranja.

Ako bolesnik ne povraća i znatno je udaljen od bolnice, može se oralno primijeniti metionin.

Bolesnike koji razviju simptome teškog zatajenja bubrega 24 sata nakon predoziranja paracetamolom treba liječiti prema utvrđenim smjernicama.

Ibuprofen

Kod djece ibuprofen u dozama većim od 400 mg/kg ne mora izazvati simptome toksičnosti, ali postoji rizik od toksičnosti. Kod odraslih odgovor na dozu nije toliko jasno određen.

Vrijeme poluživota u slučaju predoziranja je 1.5 do 3 sata.

Simptomi predoziranja

Kod većine bolesnika uzimanje prekomjerne doze nekog od lijekova iz skupine NSAID praćeno je relativno blagim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, bol u žličici, a puno rjeđe proljev. Moguća je pojava tinitusa, glavobolje i krvarenja iz probavnog trakta. Teža otrovanja lijekovima iz skupine NSAID praćena su toksičnim učincima na središnji živčani sustav koji se manifestiraju pojavom omamljenosti, ponekad ekscitiranosti i dezorijentacije ili kome. Povremeno može doći do razvoja konvulzija. Isto tako, teške slučajeve predoziranja može pratiti metabolička acidoza i produljenje protrombinskog vremena/INR (engl - International Normalized Ratio), vjerojatno uslijed interferencije s djelovanjem faktora zgrušavanja u krvi. U dehidriranih bolesnika može doći do akutnog zatajenja bubrega i težeg oštećenja jetre. U bolesnika s astmom može doći do pogoršanja astme.

Liječenje predoziranja

Liječenje je simptomatsko i suportivno, a uključuje održavanje prohodnosti dišnih putova i praćenje srčane akcije i održavanje vitalnih funkcija do stabilizacije. Ako se predoziranje dogodilo unutar sat vremena, treba razmotriti uporabu aktivnog ugljena. U slučaju pojave učestalih i prolongiranih konvulzija, bolesniku treba dati diazepam ili lorazepam intravenski. U slučaju astme dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

ATK oznaka: M01AE51 - Mišićno-koštani sustav, protuupalni i antireumatski lijekovi; derivati propionske kiseline, ibuprofen u kombinacijama

Farmakološki učinci ibuprofena i paracetamola razlikuju se po mjestu i načinu djelovanja. Ti

komplementarni načini djelovanja također su sinergijski, te zbog toga proizvod ima jača analgetska i antipiretska svojstva nego kad se njegove djelatne tvari primjenjuju zasebno.

Ibuprofen je lijek iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) čija je učinkovitost inhibicije sinteze prostaglandina potvrđena u uobičajenim modelima upala u životinja. Prostaglandini povećavaju osjetljivost receptora za bol na djelovanje prijenosnika kao što je bradikinin. Analgetski učinak ibuprofena rezultat je periferne inhibicije izoenzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) što rezultira smanjenjem osjetljivosti nociceptivnih živčanih završetaka. Ibuprofen također inhibira migraciju induciranih limfocita na mjesta upale.

Ibuprofen ima značajan učinak na leđnu moždinu, djelomično zbog svoje sposobnosti da inhibira COX aktivnost. Antipiretski učinak ibuprofena temelji se na središnjoj inhibiciji sinteze prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalnu bol, otok i snižava povišenu tjelesnu temperaturu.

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 tromboksana ili agregaciju trombocita kada se jednokratna doza ibuprofena (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 acetilsalicilne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, međutim, postoji mnogo dokaza koji podupiru tezu njegovog središnjeg analgetskog učinka. Rezultati različitih biokemijskih ispitivanja pokazuju inhibiciju središnje aktivnosti enzima COX-2. Paracetamol također može stimulirati aktivnost silaznih 5-hidroksitriptaminskih (serotoninskih) putova koji blokiraju prijenos bolnih podražaja u leđnoj moždini. Ispitivanja su pokazala da je paracetamol vrlo slab inhibitor periferne aktivnosti COX-1 i COX-2 izoenzima.

Ovaj lijek osobito je koristan u liječenju bolova koji zahtijevaju analgetike jače od 400 mg ibuprofena ili 1000 mg paracetamola primijenjenih zasebno ili kao analgetik za ublažavanje bolova brže od ibuprofena.

Sažetak kliničkih ispitivanja nakon primjene 2 tablete

Randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje u kojem se upotrebljava kombinirani proizvod u modelu akutne postoperativne zubobolje. Ispitivanje je pokazalo da:

- Lijek ima veću analgetsku učinkovitost od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofena ($p < 0,05$), što je klinički i statistički značajno.
- Lijek počinje djelovati brzo s „potvrđenim primjetnim analgetskim učinkom“ - postignutim u medijanu od 18,3 minute. Početak djelovanja bio je značajno brži nego kod ibuprofena od 400 mg (23,8 minuta, $p = 0,0015$). „Povećani analgetski učinak“ lijeka postignut je u medijanu od 44,6 minuta, što je značajno brže od 400 mg ibuprofena (70,5 minuta, $p < 0,0001$).
- Trajanje analgetskog djelovanja bilo je znatno duže sa ovim proizvodom (9,1 sat) nego sa 500 mg paracetamola (4 sata) ili 1000 mg paracetamola (5 sati).
- Ukupna ocjena testiranog lijeka od strane ispitanika pokazala je visoku razinu zadovoljstva - 93,2 % ispitanika ocijenilo je proizvod ocjenom „dobar“, „vrlo dobar“

ili „izvrstan“ u ublažavanju boli. Ovaj kombinovani proizvod pokazao se značajno boljim od 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

Jedna tableta ovog proizvoda pruža učinkovitije ublažavanje boli od kombinacije paracetamol 1000 mg/kodein fosfat 30 mg ($p = 0,0001$) i pokazalo se da nije lošija od kombinacije ibuprofen 400 mg/kodein fosfat 25,6 mg.

Provedena su druga randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja, placebom kontrolirana upotrebom kombinacije primjenom modela akutne postoperativne zubne boli. Ispitivanja su pokazala da:

Ovaj proizvod učinkovitije ublažava bol od paracetamola od 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofena od 400 mg ($p < 0,05$).

Trajanje analgetskog učinka bilo je značajno duže za ovaj proizvod (9,1 sat) u poređenju sa paracetamolom od 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5,2 sata).

Sveukupna recenzija proizvoda od strane ispitanika pokazala je visok nivo zadovoljstva, pri čemu je njih 93,2 % ocijenilo proizvod kao „dobar“, „vrlo dobar“ ili „izvrstan“ u postizanju ublažavanja boli. Proizvod sa stalnom kombinacijom pokazao se značajno boljim od paracetamola od 1000 mg ($p < 0,0001$).

Randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja sa upotrebom lijeka u liječenju kronične boli u koljenu. Ispitivanje je pokazalo:

- Lijek ima veću analgetsku učinkovitost od 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) primijenjenog u kratkotrajnom ($p < 0,01$) i dugotrajnom liječenju ($p < 0,01$).
- Ukupna procjena proizvoda od strane ispitanika pokazala je visok nivo zadovoljstva, u dugotrajnom liječenju bolova u koljenima 60,2 % ispitanika ocijenilo je proizvod ocjenom „dobar“ ili „izvrstan“. Proizvod je postigao značajno bolje rezultate od 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

Ovaj proizvod pruža 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

Apsorpcija

Ibuprofen

Ibuprofen se dobro apsorpira iz probavnog sustava i ekstenzivno se veže na proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tekućinu. Ibuprofen iz kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg se detektira u plazmi nakon 5 minuta, a vršna koncentracija u plazmi postiže se 1-2 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Kad se kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg uzimala uz jelo, koncentracija ibuprofena u plazmi bila je niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 25 minuta, a stupanj apsorpcije bio je sličan.

Paracetamol

Paracetamol se dobro apsorpira iz probavnog sustava. Vezivanje za proteine plazme je zanemarivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako ta pojava ovisi o dozi. Paracetamol iz kombinacije ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg detektira se u plazmi nakon 5 minuta, a vršna koncentracija u plazmi postiže se 0,5-0,67 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Kad se kombinacija ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg uzimala uz jelo, koncentracija paracetamola u plazmi bila je niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 55 minuta, a stupanj apsorpcije bio je sličan.

Biotransformacija i eliminacija

Ibuprofen

Ibuprofen se metabolizira u jetri u dva glavna metabolita koji se najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, bilo slobodni ili u konjugiranom obliku zajedno s vrlo malom količinom nepromijenjenog ibuprofena. Ekskrecija putem bubrega je brza i potpuna. Poluvijek eliminacije je približno 2 sata.

U ograničenim ispitivanjima zabilježeno je da se ibuprofen u majčinom mlijeku nalazi u vrlo niskim koncentracijama.

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

Paracetamol

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom, uglavnom kao glukuronid i sulfatni konjugati, pri čemu je oko 10% u obliku glutathion konjugata. Manje od 5% paracetamola izlučuje se nepromijenjeno. Poluvijek eliminacije je oko 3 sata.

Manji hidroksilirani metabolit, koji se obično proizvodi u vrlo malim količinama putem oksidaza miješanih

funkcija u jetri i detoksificira se procesom konjugacije glutationom iz jetre, može se nakon predoziranja paracetamolom akumulirati u jetri i izazvati oštećenje jetre.

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

Bioraspoloživost i farmakokinetička svojstva ibuprofena i paracetamola nakon uzimanja kombinacije ibuprofen 200 mg / paracetamol 500 mg ne razlikuju se u odnosu na to kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili kao ponovljena doza.

Ovaj je lijek razvijen je uporabom tehnologije oslobađanja ibuprofena i paracetamola istodobno kako bi se postiglo kombinirano djelovanje obiju djelatnih tvari.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Podaci o toksikološkom sigurnosnom profilu ibuprofena i paracetamola potvrđeni su ispitivanjima na životinjama, a kod ljudi na temelju opsežnog kliničkog iskustva. Ne postoje novi neklinički podaci važni za liječnika koja propisuje lijek osim onih navedenih u ovom Sažetku opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Kukuruzni škrob, krospovidon, koloidni bezvodni silikagel, povidon, preželatinizirani škrob, talk, stearinska kiselina.

Ovojnica:

Polivinil alkohol, talk, makrogol, titanijev dioksid (E171).

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.
Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakiranja

10 (1 x 10) filmom obloženih tableta u PVC/PVDC//Al blisteru, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih mjera.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje bez lješkarskog recepta.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica, Hrvatska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

FARMAVITA d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a
71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-3405/24 od 19.11.2024. godine

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

08.08.2025. godine