

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

LEKOFEN 200 mg/500 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna 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 (tableta).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za privremeno ublažavanje blage do umjerene boli povezane s migrenom, glavoboljom, bolom u leđima, bolom tijekom menstruacije, zuboboljom, reumatskom i mišićnom boli, simptomima prehlade i gripe, grloboljom i vrućicom. Ovaj je lijek osobito prikladan za bol koja zahtijeva jaču analgeziju od samoga ibuprofena ili paracetamola.

LEKOFEN je indiciran u odraslih u dobi od 18 godina i starijih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Bolesnik se treba obratiti liječniku ako simptomi traju ili se pogoršaju ili ako je lijek potreban više od 3 dana.

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

Odrasli: Uzeti jednu tabletu do tri puta na dan s vodom. Interval između pojedinačnih doza treba biti najmanje šest sati.

Ako pojedinačne doze od jedne tablete ne kontroliraju simptome, mogu se uzeti najviše dvije tablete do tri puta na dan. Interval između pojedinačnih doza treba biti najmanje šest sati.

Maksimalna doza je šest tableta (1200 mg ibuprofena, 3000 mg paracetamola) unutar 24 sata.

Starije osobe: Nisu potrebne posebne prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Starije su osobe pod većim rizikom od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se NSAID smatra nužnim, potrebno je koristiti najnižu djelotvornu dozu kroz najkraće moguće vrijeme. Bolesnika je potrebno redovito pratiti zbog gastrointestinalnog krvarenja tijekom terapije NSAID-om.

Pedijatrijska populacija

Nije namijenjeno primjeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Način primjene

Kroz usta.

Da bi se minimizirale nuspojave, bolesnici moraju uzimati LEKOFEN s hranom.

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran:

- u bolesnika koji su preosjetljivi na djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- u bolesnika koji u anamnezi imaju reakcije preosjetljivosti (primjerice, bronhospazam, angioedem, astmu, rinitis ili urtikariju) povezane s acetilsalicilatnom kiselinom ili drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID-ovima)
- u bolesnika s aktivnim rekurentnim peptičkim ulkusom/hemoragijom ili koji ga imaju u anamnezi (dva ili više pojedinačna slučaja dokazane ulceracije ili krvarenja).
- u bolesnika s postojećom gastrointestinalnom ulceracijom/perforacijom ili krvarenjem ili koji ih imaju u anamnezi, uključujući ona koja su povezana s NSAID-ovima (vidjeti dio 4.4).
- bolesnici s poremećajem zgrušavanja
- u bolesnika s teškim oštećenje jetre, teškim oštećenjem bubrega ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV) (vidjeti dio 4.4).
- kod istodobne primjene s drugim lijekovima koji sadrže NSAID, uključujući specifične inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i doze acetilsalicilatne kiseline iznad 75 mg dnevno – povećani rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.5).
- Kod istodobne primjene s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol – povećani rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5)
- u zadnjem tromjesečju trudnoće zbog rizika od preuranjenog zatvaranja fetalnog arterijskog duktusa uz moguću plućnu hipertenziju (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Paracetamol:

Rizik od predoziranja paracetamolom veći je u bolesnika s necirotičnom alkoholnom bolesti jetre. Potrebno je odmah potražiti liječnički savjet u slučaju predoziranja, čak i ako se bolesnik osjeća dobro, zbog rizika od odgođenog, ozbiljnog oštećenja jetre.

Ibuprofen:

Nuspojave se mogu umanjiti primjenom najniže djelotvorne doze u najkraćem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku) i tako da bolesnici uzimaju dozu s hranom (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe:

U starijih osoba učestalije su nuspojave NSAIL-ova, osobito gastrointestinalno krvarenje i perforacija, koje mogu biti smrtonosne (vidjeti dio 4.2).

Potreban je oprez u bolesnika s određenim stanjima:

- *Poremećaji dišnog sustava:*

U bolesnika koji pate od ili u anamnezi imaju bronhijalnu astmu ili alergijsku bolest, prijavljeno je da NSAIL-ovi potiču bronhospazam.

- *Kardiovaskularno oštećenje, oštećenje bubrega i jetre:*

Primjena NSAIL-ova može uzrokovati o dozi ovisno smanjenje stvaranja prostaglandina i potaknuti oštećenje bubrega. Bolesnici koji su pod najvećim rizikom od ove nuspojave su oni s oštećenom bubrežnom funkcijom, oštećenjem srca, poremećenom funkcijom jetre, oni koji uzimaju diuretike i starije osobe. U tih bolesnika potrebno je pratiti bubrežnu funkciju (vidjeti dio 4.3).

- *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci:*

Odgovarajuće praćenje i savjet potrebni su za bolesnike koji u anamnezi imaju hipertenziju i/ili blago do umjereno kongestivno zatajenje srca jer je zabilježeno da su zadržavanje tekućine i edem povezani s terapijom NSAIL-ovima.

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi niska doza ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) bila povezana 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 bolesti 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 čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem) naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

- *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija i perforacija:*

Gastrointestinalno (GI) krvarenje, ulceracija i perforacija, koje mogu biti smrtonosne, prijavljene su sa svim NSAIL-ovima u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja ili prethodnih ozbiljnih GI događaja u anamnezi.

Rizik od GI krvarenja, ulceracije ili perforacije veći je što su veće doze NSAIL-ova, u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno onim s popratnim komplikacijama kao što je hemoragija ili perforacija (vidjeti dio 4.3) te u starijih osoba. Ti bolesnici trebaju započeti liječenje s najnižom dostupnom dozom. Potrebno je razmotriti primjenu kombinirane terapije protektivnim lijekovima (primjerice, mizoprostolom ili inhibitorima protonске pumpe) kod tih bolesnika i također kod bolesnika kojima je potrebna istodobna primjena niske doze acetilsalicilatne kiseline ili drugih lijekova koji vjerojatno povećavaju gastrointestinalni rizik (vidjeti u nastavku i 4.5).

Bolesnici s GI toksičnošću u anamnezi, osobito starije osobe, trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (posebice GI krvarenje) osobito u početnim fazama liječenja.

Savjetuje se oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije

ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombocitni lijekovi kao što je acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5).

Kad se pojavi GI krvarenje ili ulceracija u bolesnika koji primaju lijekove koji sadrže ibuprofen, liječenje se mora prekinuti.

NSAIL-ovi se moraju davati s oprezom bolesnicima koji u anamnezi imaju GI bolest (ulcerozni kolitis, Crohnovu bolest) jer se ta stanja mogu pogoršati (vidjeti dio 4.8).

- *SLE i mješovita bolest vezivnog tkiva:*

U bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) i mješovitom bolešću vezivnog tkiva, može postojati povećani rizik od aseptičkog meningitisa (vidjeti dio 4.8).

- *Dermatološki učinci:*

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke smrtonosne, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo su rijetko bile zabilježene u vezi s uporabom NSAIL-ova (vidjeti dio 4.8). Čini se da su bolesnici najvećem riziku od tih reakcija izloženi na početku terapije, pri čemu se reakcija u većini slučajeva javlja unutar prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je u vezi s lijekovima koji sadrže ibuprofen. Uporabu ovog lijeka treba prekinuti čim se pojavi kožni osip, mukozne lezije ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

- *Smanjena plodnost žene:*

Vidjeti dio 4.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže paracetamol) kontraindiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol – povećani rizik od ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i svi drugi lijekovi koji sadrže ibuprofen i NSAIL-ove) kontraindiciran je u kombinaciji s:

- acetilsalicilatnom kiselinom: istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava
- drugim NSAIL-ovima uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 jer oni mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i sve druge lijekove koji sadrže paracetamol) treba koristiti s oprezom u kombinaciji s:

- kloramfenikolom: povećana koncentracija kloramfenikola u plazmi
- kolestiraminom: kolestiramin smanjuje brzinu apsorpcije paracetamola, stoga se kolestiramin ne smije uzimati u roku od jednog sata ako je potrebna maksimalna analgezija
- metoklopramidom i domperidonom: metoklopramid i domperidon povećavaju apsorpciju paracetamola, međutim, nije potrebno izbjegavati istodobnu uporabu
- varfarinom: antikoagulacijski učinak varfarina i drugih kumarinskih preparata može se pojačati prilikom redovite dugotrajne primjene paracetamola uz povećani rizik od krvarenja; povremene doze nemaju značajni učinak.

Ovaj lijek (kao i sve druge lijekove koji sadrže ibuprofen i NSAIL-ove) treba koristiti s oprezom u kombinaciji s:

- antikoagulansima: NSAIL-ovi mogu pojačati učinke antikoagulansa, tj. varfarina (vidjeti dio 4.4).
- antihipertenzivima (ACE-inhibitorima i antagonistima angiotenzina II) i diureticima: NSAIL-ovi mogu smanjiti učinke ovih lijekova. U nekih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom (primjerice, dehidriranih bolesnika ili starijih bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom) istodobna primjena ACE-inhibitora ili antagonista angiotenzina II i lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Ove interakcije potrebno je razmotriti u bolesnika koji uzimaju NSAIL istodobno s ACE-inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Stoga je kombinaciju potrebno primjenjivati s oprezom, osobito u starijih osoba. Bolesnike je potrebno primjereno hidrirati i treba razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije nakon početka istodobne terapije te periodično nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova.
- antitrombocitnim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovima): povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4)
- acetilsalicilatnom kiselinom: 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 uz povremeno uzimanje ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).
- srčanim glikozidima: NSAIL-ovi mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti GFR i povećati razine glikozida u plazmi.
- ciklosporinom: povećani rizik od nefrotoksičnosti.
- kortikosteroidima: Povećani rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- diureticima: smanjeni diuretički učinak. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova.
- litijem: smanjena eliminacija litija.
- metotreksatom: smanjena eliminacija metotreksata.
- mifepristonom: NSAIL-ovi se ne smiju koristiti tijekom 8-12 dana nakon primjene mifepristona jer NSAIL-ovi mogu smanjiti učinak mifepristona.
- kinolonskim antibioticima: podaci iz ispitivanja na životinjama ukazuju na to da NSAIL-ovi mogu povećati rizik od konvulzija povezan s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL-ove i kinolonske antibiotike mogu biti pod većim rizikom od pojave konvulzija.
- takrolimusom: mogući povećani rizik od nefrotoksičnosti kad se NSAIL-ovi daju uz takrolimus.
- zidovudinom: povećani rizik od hematološke toksičnosti uz NSAIL-ove koji se daju uz zidovudin. Dokazan je povećani rizik od hemartroza i hematoma kod bolesnika s hemofilijom i HIV-om (+) koji primaju istodobno liječenje zidovudinom i ibuprofenom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženih tableta u ljudi tijekom trudnoće.

Zbog prisutnosti ibuprofena:

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan učinak na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa.

Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja, srčanih malformacija i gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja srčanih malformacija povisio se s manje od 1% na otprilike 1,5 %. Pretpostavlja se da rizik raste s povećanjem doze i duljinom trajanja liječenja. Pokazano je na životinjama da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanja gubitka prije i poslije implantacije i smrti embrija/fetusa. Uz to, u životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom faze organogeneze također je zabilježeno povećanje incidencije različitih malformacija, uključujući i kardiovaskularne malformacije.

U prvom i drugom tromjesečju trudnoće ibuprofen se ne smije davati osim ako nije očito da je neophodan. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zatrudnjeti ili ako se on primjenjuje u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, njegova doza mora biti što manja, a trajanje liječenja što je moguće kraće.

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

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (s preuranjenim zatvaranjem arterijskog duktusa i plućnom hipertenzijom)
- poremećaju funkcije bubrega, koji se može pogoršati do oštećenja bubrega s oligohidramnionom

majku i novorođenče, na kraju trudnoće:

- mogućem produljenom vremenu krvarenja, što je rezultat inhibicije agregacije trombocita koja se može javiti već pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice, s posljedično odgođenim ili produljenim porodom.

Slijedom toga, ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete kontraindicirane su u trećem tromjesečju trudnoće.

Zbog prisutnosti paracetamola:

Veliki broj podataka o trudnicama ne ukazuje ni na malformativnu, ni na fetalnu/neonatalnu toksičnost. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja u djece izložene paracetamolu u maternici pokazuju nejasne rezultate. Ako je to klinički potrebno, paracetamol se može koristiti tijekom trudnoće, međutim, potrebno ga je koristiti uz primjenu najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg mogućeg vremena i uz najnižu moguću učestalost.

Dojenje

Nakon oralne primjene paracetamol se izlučuje u manjim količinama u majčino mlijeko. Nisu prijavljene nuspojave u dojenčadi. Slijedom toga, paracetamol se može koristiti tijekom dojenja.

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu prijeći u vrlo malim količinama u majčino mlijeko. Kao mjera opreza, potrebno je izbjegavati primjenu ibuprofena u žena koje doje.

Plodnost

Primjena lijeka može smanjiti plodnost žene i ne preporučuje se u žena koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća kod pokušaja da zatrudne ili obavljaju pretrage zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prestanak primjene lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

LEKOFEN malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Moguća je pojava nuspojava kao što su omaglica, omamljenost, umor i poremećaji vida nakon uzimanja NSAID-ova. Bolesnici koji osjete ove nuspojave ne smiju upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja ibuprofena/paracetamola nisu ukazala ni na kakve druge nuspojave od onih kod samostalne primjene ibuprofena ili paracetamola.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj tablici navedene su nuspojave iz farmakovigilancijskih podataka koje su osjetili bolesnici koji uzimaju samo ibuprofen ili paracetamol kod kratkotrajne i dugotrajne primjene, poredane po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane 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 (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo rijetko	Hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija). Prvi znakovi su: vrućica, grlobolja, površinski ulkusi u ustima, simptomi nalik gripi, teška iscrpljenost, neobjašnjeno krvarenje i stvaranje modrica i krvarenje iz nosa.
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Prijavljene su reakcije preosjetljivosti ¹ . One se mogu sastojati od nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije. Teške reakcije preosjetljivosti. Simptomi mogu uključivati: oticanje lica, jezika i grkljana, dispneju, tahikardiju, hipotenziju (anafilaksija, angioedem ili veliki šok).
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo rijetko	Konfuzija, depresija i halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Glavobolja i omaglica
	Vrlo rijetko	Parestezija, optički neuritis i somnolencija. Primijećeni su pojedinačni slučajevi aseptičkog meningitisa u bolesnika s postojećim autoimunim poremećajima (kao što je sistemski eritemski lupus i mješovita bolest vezivnog tkiva) tijekom liječenja ibuprofenom, uz opažene simptome kao što su: ukočen vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, vrućica ili dezorijentacija (vidjeti dio 4.4).
Poremećaji oka	Vrlo rijetko	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko	Tinitus i vertigo
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	Edem, hipertenzija i zatajenje srca prijavljeni su u vezi s liječenjem NSAIL-ovima. Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio

		4.4).
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Vrlo rijetko	Respiratorna reaktivnost uključujući: astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i dispneju.
Poremećaji probavnog sustava	Često	Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, probavne smetnje i povraćanje
	Manje često	Flatulencija i konstipacija Peptički ulkus, perforacija ili gastrointestinalna hemoragija, uz simptome melene i hematemeze koji mogu biti smrtonosni, osobito u odraslih osoba (vidjeti dio 4.4). Ulcerozni stomatitis i pogoršanje ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti nakon primjene (vidjeti dio 4.4). Opažen je manje učestali gastritis i zabilježen je pankreatitis.
Poremećaji jetre i žuči	Vrlo rijetko	Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica. Kod predoziranja paracetamol može uzrokovati akutno zatajenje jetre, oštećenje jetre, nekrozu jetre i ozljedu jetre (vidjeti dio 4.9).
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Osipi različitih vrsta uključujući pruritus i urtikariju. Angioedem i oticanje lica.
	Vrlo rijetko	Prijavljene su ozbiljne kožne reakcije. Hiperhidroza, purpura i fotoosjetljivost. Eksfolijativne dermatoze. Bulozne reakcije, uključujući multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.
	Nepoznato	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo rijetko	Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno i kronično zatajenje jetre.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo rijetko	Umor i malaksalost.
Pretrage	Često	Povišena alanin aminotransferaza, povišena gama-glutamil transferaza i odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije uz paracetamol. Povišeni kreatinin u krvi, povišena urea u krvi
	Nepoznato	Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatinin fosfokinaza u krvi, sniženi hemoglobin i povišeni broj trombocita.

¹Prijavljene su reakcije preosjetljivosti. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilaksije, (b) aktivnosti dišnih putova, primjerice, astma, pogoršana astma, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različitih kožnih reakcija, primjerice, pruritus, urtikarija, angioedem i, rjeđe, eksfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući epidermalnu nekrolizu i multififormni eritem).

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

Moguće je oštećenje jetre u odraslih koji su uzeli 10 g (što odgovara 20 tableta) ili više paracetamola. Ingestija 5 g (što odgovara 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako bolesnik ima jedan ili više od sljedećih čimbenika rizika:

- a) na dugotrajnom je liječenju karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime
- b) redovito konzumira alkohol više od preporučenih količina
- c) moguće ima depleciju glutaciona, primjerice, poremećaje u prehrani, cističnu fibrozu, infekciju virusom HIV, izgladnelost, kaheksiju.

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata uključuju bljedilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može biti vidljivo 12 do 48 sati nakon ingestije jer dolazi do odstupanja u testovima jetrene funkcije. Mogu se pojaviti odstupanja u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, oštećenje jetre može se pogoršati do encefalopatije, hemoragije, hipoglikemije, moždanog edema i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom nekrozom tubula, na koje uvelike upućuje bol u slabinama, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i u odsutnosti teškog oštećenja jetre. Zabilježene su i srčane aritmije i pankreatitis.

Mjere liječenja

Trenutačno je liječenje nužno u zbrinjavanju predoziranja paracetamolom. Unatoč izostanku značajnih ranih simptoma, bolesnike je potrebno hitno uputiti u bolnicu radi žurne liječničke pomoći. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i možda ne odražavaju težinu predoziranja ili rizik od oštećenja organa. Liječenje treba biti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje.

Potrebno je razmotriti liječenje aktivnim ugljenom u slučaju predoziranja unutar 1 sata. Potrebno je izmjeriti koncentracije paracetamola u plazmi nakon 4 sata ili kasnije nakon ingestije (ranije koncentracije nisu pouzdane).

Liječenje N-acetilcisteinom može se koristiti do 24 sata nakon ingestije paracetamola, međutim, maksimalan protektivni učinak postiže se do 8 sati nakon ingestije. Učinkovitost antidota naglo opada nakon ovog vremena.

Prema potrebi bolesniku treba dati intravenski N-acetilcistein, sukladno utvrđenom rasporedu doziranja. Ako ne dođe do povraćanja, oralni metionin može biti prikladna alternativa za udaljena područja, izvan bolnice.

Bolesnike kojima je dijagnosticirana ozbiljan poremećaj funkcije jetre više od 24 sata od ingestije potrebno je zbrinuti u skladu s utvrđenim smjernicama.

Ibuprofen

Ingestija više od 400 mg/kg ibuprofena u djece može izazvati simptome. U odraslih je učinak odnosa između doze i odgovora manje jasan.

Poluvijek kod predoziranja iznosi 1,5-3 sata.

Simptomi

U većine bolesnika koji su progutali klinički značajne količine NSAIL-ova javit će se samo mučnina, povraćanje, bol u epigastriju ili rjeđe proljev. Također su mogući tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje. Kod ozbiljnijeg trovanja, toksičnost je vidljiva u središnjem živčanom sustavu, a očituje se kao omamljenost, povremeno ekscitacija i dezorijentiranost ili koma. Bolesnici povremeno razviju konvulzije. Kod ozbiljnog trovanja može se pojaviti metabolička acidoza, a protrombinsko vrijeme/INR može biti produljeno, vjerojatno zbog utjecaja na djelovanje cirkulirajućih čimbenika zgrušavanja. Akutno oštećenje bubrega i oštećenje jetre mogu se javiti ako postoji istodobna dehidracija. Kod astmatičara je moguće pogoršanje astme.

Mjere liječenja

Liječenje treba biti simptomatsko i suportivno te uključuje održavanje prohodnosti dišnih putova i praćenje srčanih i vitalnih znakova dok ne postanu stabilni. Potrebno je razmotriti oralnu primjenu aktivnog ugljena ako bolesnik dođe unutar 1 sata od ingestije potencijalno toksične količine. Ako su učestale ili produljene, konvulzije je potrebno liječiti intravenskim diazepamom ili lorazepamom. Potrebno je primijeniti bronhodilatatore za astmu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, nesteroidni pripravci, derivati propionske kiseline. Kombinacije s ibuprofenom, ATK oznaka: M01AE51

Farmakološko djelovanje ibuprofena i paracetamola razlikuje se po njihovom mjestu i načinu djelovanja. Ovi komplementarni načini djelovanja su sinergistički, što dovodi do veće antinocicepcije i antipireze nego kod samih pojedinačnih djelatnih tvari.

Ibuprofen je NSAIL za koji je na konvencionalnim životinjskim eksperimentalnim modelima upale dokazano da djeluje inhibicijom sinteze prostaglandina. Prostaglandini senzibiliziraju nociceptivne završetke aferentnih živca za medijatore kao što je bradikinin. Ibuprofen stoga izaziva analgetski učinak putem periferne inhibicije izoenzima ciklooksigenaze-2 (COX-2) uz naknadno smanjenje senzibilizacije nociceptivnih završetaka živaca. Također je dokazano da ibuprofen inhibira induciranu migraciju leukocita u područja zahvaćena upalom. Ibuprofen ima izraženo djelovanje unutar kralježnične moždine djelomično zbog inhibicije COX-a. Antipiretički učinci ibuprofena posljedica su inhibicije prostaglandina centralno u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. U ljudi, ibuprofen smanjuje upalne bolove, oticanja i vrućicu.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. U jednom ispitivanju, kad se jednokratna doza ibuprofena 400 mg uzela unutar 8 h prije, ili unutar 30 min nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline (81 mg) s trenutnim oslobađanjem, došlo je do smanjenog učinka acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ograničenja ovih podataka i nesigurnosti glede ekstrapolacije *ex vivo* podataka na kliničku praksu upućuju na to da se ne mogu donijeti čvrsti zaključci za redovitu primjenu ibuprofena te se smatra da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan.

Točan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije u potpunosti definiran; međutim, postoje znatni dokazi koji podupiru hipotezu o centralnom antinociceptivnom učinku. Različita biokemijska ispitivanja ukazuju na inhibiciju centralne aktivnosti COX-2. Paracetamol također može stimulirati aktivnost silaznih putova 5-hidroksitriptamina (serotonina) koji inhibiraju prijenos nociceptivnog signala u kralježničnoj moždini. Dokazi pokazuju da je paracetamol vrlo slab inhibitor perifernih izoenzima COX-1 i 2.

Ibuprofen/paracetamol je osobito prikladan za bolove koji zahtijevaju snažnije ublažavanje boli od samoga ibuprofena 400 mg ili paracetamola 1000 mg i brže ublažavanje boli od ibuprofena.

Randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su s kombinacijom koristeći model akutne zubobolje nakon operacije. Ispitivanja pokazuju da:

- ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$)
- trajanje analgezije bilo je značajno dulje za ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete (8,4 sati) u usporedbi s paracetamolom 500 mg (4 sata, $p < 0,0001$) ili 1000 mg (5,2 sati, $p < 0,0001$)
- opća procjena ispitivanog lijeka među ispitanicima pokazala je visoki stupanj zadovoljstva, pri čemu je 88,0% ocijenilo ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete kao 'dobre', 'vrlo dobre' ili 'odlične' u postizanju ublažavanja boli. Fiksna kombinacija lijekova bila je znatno uspješnija od ibuprofena 200 mg i paracetamola 500 mg i 1000 mg ($p < 0,0001$ u svim slučajevima).

Doza od jedne filmom obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg pruža učinkovitije ublažavanje boli od kombinacije paracetamola 1000 mg / kodeinfosfata 30 mg ($p = 0,0001$) i pokazalo se da je neinferiorna u odnosu na kombinaciju ibuprofena 400 mg / kodeinfosfata 25,6 mg.

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete imaju brz početak djelovanja uz 'potvrđeno osjetno ublažavanje boli' postignuto u medijanu od 15,6 minuta (1 doza tablete) ili 18,3 minuta (2 doze tablete), što je brže od ibuprofena 200 mg (30,1 minuta, $p < 0,001$), ibuprofena 400 mg (23,8 minuta, $p = 0,0001$) i paracetamola 500 mg (23,7 minuta, $p = 0,0001$). 'Značajno ublažavanje boli' za ovaj lijek postignuto je u medijanu od 39,3 minuta (1 doza tablete) ili 44,6 minuta (2 doze tablete), što je značajno brže od ibuprofena 200 mg (80,0 minuta, $p < 0,0001$), ibuprofena 400 mg (70,5 minuta, $p = 0,0001$), paracetamola 500 mg (50,4 minuta, $p = 0,001$) i paracetamola 1000 mg (45,6 minuta, $p < 0,05$).

Druga randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena su s kombinacijom pomoću modela akutne zubobolje nakon operacije. Ispitivanja pokazuju da:

- ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli nego paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$)
- trajanje analgezije bilo je značajno dulje za ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete (9,1 sati) u usporedbi s paracetamolom 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5,2 sati)
- opća procjena ispitivanog lijeka među ispitanicima pokazala je visoki stupanj zadovoljstva, pri čemu je 93,2% ocijenilo lijek kao 'dobar', 'vrlo dobar' ili 'odličan' u postizanju ublažavanja boli. Fiksna kombinacija lijekova bila je znatno uspješnija od paracetamola 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 da:

- ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete pružaju učinkovitije ublažavanje boli od paracetamola 1000 mg u kratkotrajnom liječenju ($p < 0,01$) i dugotrajnom liječenju ($p < 0,01$)
- opća procjena ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obloženih tableta među ispitanicima pokazala je visok stupanj zadovoljstva, pri čemu je 60,2% ocijenilo lijek kao 'dobro' ili 'odlično' dugotrajno liječenje za bolno koljeno. Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete bile su znatno uspješnije od paracetamola 1000 mg ($p < 0,001$).

Ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg filmom obložene tablete omogućuju učinkovitije ublažavanje boli od kombinacije paracetamola 1000 mg/kodeinfosfata 30 mg ($p < 0,0001$), i kombinacije ibuprofena 400 mg/kodeinfosfata 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Ibuprofen se dobro apsorbira iz probavnog sustava te se opsežno veže za proteine u plazmi. Ibuprofen se prenosi u sinovijalnu tekućinu. Razine ibuprofena u plazmi iz ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta opažaju se nakon 5 minuta uz vršne koncentracije u plazmi postignute unutar 1-2 sati nakon ingestije na prazan želudac. Kada su se ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tablete uzimale s hranom, vršne razine ibuprofena u plazmi bile su niže i odgođene uz medijan od 25 minuta, no cjelokupni razmjor apsorpcije bio je ekvivalentan.

Biotransformacija

Ibuprofen se metabolizira u jetri na dva glavna metabolita uz primarno izlučivanje putem bubrega, bilo u takvom obliku ili u obliku glavnih konjugata, zajedno sa zanemarivom količinom nepromijenjenog ibuprofena. Izlučivanje putem bubrega brzo je i potpuno. Poluvijek eliminacije iznosi približno 2 sata.

U ograničenim ispitivanjima ibuprofen se pojavljuje u majčinu mlijeku u vrlo malim koncentracijama.

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

Paracetamol se lako apsorbira iz probavnog sustava. Vežanje za proteine u plazmi je zanemarivo pri uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako to ovisi o dozi. Razine paracetamola u plazmi iz ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tableta opažene su nakon 5 minuta uz vršne koncentracije u plazmi koje se pojavljuju 0,5-0,67 sati nakon ingestije na prazan želudac. Kad su se ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg tablete uzimale s hranom, vršne razine paracetamola u plazmi bile su niže i odgođene uz medijan od 55 minuta, ali ukupni opseg apsorpcije bio je ekvivalentan.

Paracetamol se metabolizira u jetri i izlučuje u urinu uglavnom kao glukuronid i konjugati sulfata, pri čemu je oko 10% konjugata glutaciona. Manje od 5% izlučuje se kao nepromijenjeni paracetamol. Poluvijek eliminacije iznosi otprilike 3 sata.

Manji hidroksilirani metabolit, koji se obično stvara u vrlo malim količinama putem oksidaza mješovitih funkcija u jetri i detoksificira se konjugacijom s glutationom u jetri, može se nakupljati nakon predoziranja paracetamolom i uzrokovati oštećenje jetre.

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

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola koji se uzimaju kao ovaj lijek nisu promijenjeni kada se uzimaju u kombinaciji kao jednokratna ili ponovljena doza.

Ovaj je lijek nastao pomoću tehnologije koja istodobno otpušta ibuprofen i paracetamol, tako da aktivni

sastojci daju kombinirani učinak.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološki sigurnosni profil ibuprofena i paracetamola utvrđen je u pokusima na životinjama te u ljudi iz opsežnog kliničkog iskustva. Nema novih nekliničkih podataka relevantnih za liječnika koji propisuje lijek koji bi se mogli dodati već navedenim podacima u ovom sažetku opisa svojstava lijeka.

Paracetamol: Konvencionalna ispitivanja koja se koriste trenutačno prihvaćenim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupna.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kukuruzni škrob

krospovidon (vrsta A) (E1202)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

povidon K-30 (E1201)

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

talk (E553b)

stearatna kiselina (50)

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)

talk (E553b)

makrogol 3350 (E1521)

titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij-PVC/PVDC blisteri u kutijama

Blister: 10 ili 16 filmom obloženih tableta

Blister djeljiv na jedinične doze: 10x1 ili 16x1 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Republika Hrvatska

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

HR-H-467385863

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača, 2020.