

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

ИБУПРОФЕН/ПАРАЦЕТАМОЛ АЛКАЛОИД®/ IBUPROFEN/PARACETAMOL ALKALOID® 200 mg/500 mg филм-обложени таблети

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 200 mg ибупрофен и 500 mg парацетамол.

За целосна листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

- Филм-обложени таблети

Долгнавести, биконвексни филм-обложени таблети со втиснат двоен хеликс на едната страна на таблетата. Таблетите се со бела до белуздава боја.

4 КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Ибупрофен/Парацетамол Алкалоид се употребува краткотрајно, за намалување на лесна до умерена болка како на пример, главоболка, забоболка, болка во грбот, менструални болки, ревматска и мускулна болка, мигренозна болка, болка при поблаги артритични состојби, како и за ублажување на симптомите на настинка и на грип, на болките во грлото и за намалување на покачената телесна температура.

Овој лек е особено погоден за болка за којашто е потребно да се постигне посилна аналгезија од таа што се постигнува со примена само на ибупрофен или само на парацетамол.

Лекот е наменет за лица постари од 18 години.

4.2 Дозирање и начин на примена

Дозирање

Овој лек е наменет само за краткотрајна употреба.

Лекот треба да се употребува во најмалата ефективна доза и во најкратко времетраење, потребни за ублажување на симптомите (видете го делот 4.4).



Ако симптомите не престануваат или ако се влошуваат, или ако има потреба од земање на лекот подолго од 3 дена, пациентот треба да се консултира со доктор.

Возрасни: Една таблета земена со вода, до трипати на ден. Интервалот меѓу две земања на лекот треба да биде најмалку 6 часа.

Ако дозата од една таблета не ги ублажи симптомите, може да се земат најмногу две таблети до трипати на ден. Интервалот меѓу две земања на лекот треба да биде најмалку 6 часа.

Да не се земаат повеќе од шест таблети (3 000 mg парацетамол, 1 200 mg ибупрофен) во тек на 24 часа.

Несаканите ефекти може да се намалат со употреба на лекот во најмалата ефективна доза и во најкратко времетраење, потребни за да се ублажат симптомите (видете го делот 4.4).

За да се минимизираат несаканите ефекти, се препорачува пациентите да го земаат овој лек со храна.

Постари лица

Не е потребно посебно приспособување на дозирањето (видете го делот 4.4). Постарите лица имаат зголемен ризик од сериозни последици од несаканите реакции. Ако употребата на нестероиден антиинфламаторен лек (НСАИЛ) се смета за неопходна, тој треба да се употребува во најмалата ефективна доза и во најкратко времетраење. Пациентот треба редовно да се следи за навремено да се воочи гастроинтестинално крвање за време на терапијата со НСАИЛ.

Педијатриска популација

Овој лек не е наменет за деца и за адолесценти на возраст под 18 години.

Начин на примена

За перорална примена.

4.3 Контраиндикации

- Преосетливост на ибупрофен, на парацетамол или на која било друга состојка на лекот, наведени во делот 6.1
- Пациенти кои имале реакции на преосетливост (на пр. бронхоспазма, ангиоедем, астма, ринитис или уртикарија) поврзани со претходна употреба на ацетилсалицилна киселина или на други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)
- Пациенти со анамнеза за гастроинтестинално крвање или за перфорација поврзани со претходна примена на нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)
- Пациенти со постоење или со анамнеза за пептичен улкус/крвање (две или повеќе посебни епизоди на докажана улцерација или крвање)
- Пациенти со нарушување на коагулацијата
- Тешка хепатална, тешка бубрежна или тешка срцева инсуфициенција (NYHA класа IV) (видете го делот 4.4)

- Истовремена употреба со други производи што содржат НСАИЛ, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа-2 (СОХ-2) и ацетилсалицилна киселина во доза над 75 mg дневно – зголемен ризик од несакани реакции (видете го делот 4.5)
- Истовремена употреба со други производи што содржат парацетамол – зголемен ризик од сериозни несакани реакции (видете го делот 4.5)
- За време на третото тримесечје од бременоста, поради ризикот од предвремено затворање на *ductus arteriosus* кај плодот, со можна пулмонална хипертензија (видете го делот 4.6).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Опасностите од предозирање со парацетамол се поголеми кај пациентите со инсуфициенција на црниот дроб предизвикана од алкохол, без симптоми на цироза. Треба да се побара итна медицинска помош во случај на предозирање, дури и ако пациентот се чувствува добро, поради ризикот од одложено сериозно оштетување на црниот дроб.

Доколку парацетамол се применува истовремено со флуклоксацилин потребна е претпазливост поради зголемениот ризик од метаболна ацидоза со зголемена ањјонска разлика (ААGМА), особено кај пациентите со тежок степен на оштетување на бубрежната функција, сепса, потхранетост и други извори на недостаток на глутатион (на пр. хроничен алкохолизам), како и кај оние кои применуваат максимални дневни дози на парацетамол. Се препорачува внимателно следење, вклучувајќи и мерење на 5-оксопролин во крвта.

Со цел да се намали ризикот од појава на несаканите ефекти, лекот треба да се применува во најмалата ефективна доза и во најкратко времетраење, потребни за да се ублажат симптомите (видете го делот 4.2 и гастроинтестинални и кардиоваскуларни ризици подолу), и лекот да се зема заедно со храна (видете го делот 4.2).

Маскирање на симптомите на основните инфекции

Лекот Ибупрофен/Парацетамол Алкалоид може да ги маскира симптомите на инфекција, што може да доведе до одложено/задоцнето започнување со соодветна терапија и со тоа, до влошување на исходот од инфекцијата. Ова е забележано кај вонболнички стекнатите бактериски пневмонии и бактериските компликации од варичела. Кога Ибупрофен/Парацетамол Алкалоид се употребува за покачена телесна температура или за болка поврзани со инфекција, се препорачува следење на инфекцијата. Ако е во вонболнички услови, пациентот треба да се консултира со доктор ако симптомите перзистираат или се влошуваат.

Постари лица

Кај постарите лица по употребата на НСАИЛ несаканите ефекти се почести, особено гастроинтестинално крвање и перфорација, коишто можат да бидат фатални (видете го делот 4.2).

Потребна е претпазливост кај пациенти со одредени состојби:

- *Респираторни нарушувања*

Кај пациентите кои страдаат од или кои имаат бронхијална астма во анамнезата, забележани се случаи на ненадејна бронхоконстрикција по употреба на НСАИЛ.



- *Кардиоваскуларни, бубрежни и хепатални нарушувања*

Употребата на НСАИЛ може да предизвика дозно зависно намалување на продукцијата на простагландини и да ја забрза појавата на бубрежна инсуфициенција. Најголем ризик од ваква реакција постои кај пациентите со нарушена бубрежна функција, со срцево нарушување, со нарушување на функцијата на црниот дроб, кај пациентите кои земаат диуретици и кај постарите лица. Кај овие пациенти треба да се следи бубрежната функција (видете го делот 4.3).

- *Влијание на кардиоваскуларниот и на цереброваскуларниот систем*

Потребно е внимателно следење и советување со доктор кај пациентите со хипертензија или со лесна до умерена конгестивна срцева слабост во анамнезата, бидејќи при земањето НСАИЛ се пријавени задршка на течности и едеми.

Клинички студии укажуваат дека употребата на ибупрофен, особено во големи дози (2 400 mg дневно), може да биде придружена со мало зголемување на ризикот од артериски тромботични настани (на пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар). Генерално, епидемиолошките студии не укажуваат дека малите дози ибупрофен (на пр. $\leq 1\ 200$ mg дневно) се поврзани со зголемен ризик од појава на артериски тромботични настани.

Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева инсуфициенција (NYHA класа II-III), потврдена исхемиска срцева болест, периферно артериско заболување и/или со цереброваскуларно заболување, треба да бидат лекувани со ибупрофен само по внимателна процена и треба да се избегнуваат големи дози (2 400 mg дневно).

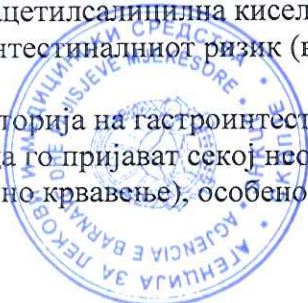
Исто така, внимателна процена е неопходна и пред иницирање долготрајна терапија кај пациентите со фактори за ризик од кардиоваскуларни заболувања (на пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), особено ако е потребна терапија со големи дози ибупрофен (2 400 mg дневно).

- *Гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација*

Гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација, коишто може да бидат фатални, се пријавени при примена на сите НСАИЛ во кое било време од терапијата, со или без предупредувачки симптоми или претходни сериозни гастроинтестинални нарушувања во анамнезата.

Ризикот од гастроинтестинално крварење, од улцерација или од перфорација е поголем со зголемување на дозата на НСАИЛ, кај пациентите со пептичен улкус во анамнезата, особено со развој на компликации како што се крварење или перфорација (видете го делот 4.3), како и кај постарите лица. Кај овие пациенти треба да се започне со терапија со најмалата можна доза. Исто така, кај овие пациенти треба да се земе предвид комбинирана терапија со заштитни лекови (на пр. мисопропростол или инхибитори на протонската пумпа), како и кај пациентите кои имаат потреба од истовремена терапија со ниска доза на ацетилсалицилна киселина или со други лекови коишто можат да го зголемат гастроинтестиналниот ризик (видете подолу и во делот 4.5).

Пациентите со историја на гастроинтестинална токсичност, особено постарите пациенти, треба да го пријават секој необичен абдоминален симптом (посебно гастроинтестинално крварење), особено во иницијалниот стадиум на терапијата.



Потребна е претпазливост кај пациентите кои истовремено добиваат лекови коишто може да го зголемат ризикот од улцерација или од крвавење, како што се оралните кортикостероиди, антикоагулантите како што е варфарин, селективните инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI) или лековите што ја спречуваат агрегацијата на тромбоцитите – на пр. ацетилсалицилна киселина (видете го делот 4.5).

Доколку се појави гастроинтестинално крвавење или улцерација кај пациентите кои примаат ибупрофен, терапијата треба да се прекине.

НСАИЛ треба да се даваат со претпазливост кај пациентите со гастроинтестинални заболувања во анамнезата (улцеративен колитис, Кронава болест), бидејќи може да дојде до нивно влошување (видете го делот 4.8).

- *Системски лупус еритематозус (СЛЕ) и мешана болест на сврзното ткиво*
Кај пациентите со СЛЕ и со мешана болест на сврзното ткиво може да постои зголемен ризик од асептичен менингитис (видете го делот 4.8).

- *Тешки кожни реакции*

При употреба на НСАИЛ многу ретко се пријавени сериозни кожни реакции, некои од нив фатални, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, Стивенс-Џонсонов синдром и токсична епидермална некролиза (видете го делот 4.8). Најголемиот ризик од настанување на овие реакции е во почетокот на терапијата; во поголемиот дел од случаите, реакциите започнуваат во текот на првиот месец од терапијата.

При употреба на производи што содржат ибупрофен е пријавена акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (АГЕП). Терапијата со овој лек треба да се прекине при првата појава на знаци и на симптоми на тешки кожни реакции, како што се исип на кожата, лезии на слузокожата, или при кој било друг знак на преосетливост

- *Нарушување на плодноста кај жените*

Употребата на овој лек може да предизвика нарушување на плодноста кај жените и затоа не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жените кои имаат тешкотии да забременат или кои се подложени на испитување за неплодност, треба да се земе предвид прекин на терапијата со лекот.

Важни информации за некои од ексципиентите

Лекот Ибупрофен/парацетамол Алкалоид содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум во една таблета, т.е. би можело да се каже дека е без натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Овој лек (како и сите други производи што содржат парацетамол) е контраиндициран во комбинација со други производи што содржат парацетамол – постои зголемен ризик од сериозни несакани реакции (видете го делот 4.3).

Овој лек (како и сите други производи што содржат ибупрофен и нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)) е контраиндициран во комбинација со:

- *ацетилсалицилна киселина*: истовремената примена на ибупрофен со ацетилсалицилна киселина генерално не се препорачува поради зголемената можност за појава на несакани дејства.

- други НСАИЛ, вклучувајќи ги и селективните инхибитори на циклооксигеназа-2: овие лекови може да го зголемат ризикот од несакани реакции (видете го делот 4.3).

Овој медицински производ (како и сите други производи што содржат парацетамол) треба да се употребува со претпазливост во комбинација со:

- *хлорамфеникол*: зголемена концентрација на хлорамфеникол во плазмата.
 - *холестирамин*: ја намалува брзината на апсорпција на парацетамолот. Затоа, ако е потребно да се постигне максимална аналгезија, не треба да се зема холестирамин најмалку еден час по земањето парацетамол.
 - *метоклопрамид и домперидон*: ја зголемуваат апсорпцијата на парацетамол.
- Сепак, нема потреба да се избегнува истовремената употреба.
- *варфарин*: при продолжена редовна употреба на парацетамол може да се засили антикоагулантниот ефект на варфаринот и на другите кумарини, со зголемување и на ризикот од крвање; повременото земање парацетамол нема значаен ефект.
 - *флуклоксацилин*: истовремената примена на овие лекови е поврзана со метаболна ацидоза со зголемена анјонска разлика особено кај пациенти со ризик фактори (Видете го делот 4.4).

Овој медицински производ (како и сите други производи што содржат ибупрофен и нестероидните антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)) треба да се употребува со претпазливост во комбинација со:

- *антикоагуланти*: НСАИЛ можат да го засилат ефектот на антикоагулантите, како што е варфаринот (видете го делот 4.4).
- *антихипертензиви*: НСАИЛ можат да го намалат ефектот на овие лекови.
- *лекови што спречуваат агрегација на тромбоцитите и селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (SSRI)*: зголемен ризик од гастроинтестинално крвање (видете го делот 4.4).
- *ацетилсалицилна киселина*: експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофенот може компетитивно да го инхибира ефектот на малите дози ацетилсалицилна киселина врз агрегацијата на тромбоцитите, кога се даваат истовремено. И покрај тоа што постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци на клиничката ситуација, можноста редовната долготрајна примена на ибупрофен да го намали кардиопротективниот ефект на малите дози ацетилсалицилна киселина не може да се исклучи. Се смета дека при повремено земање ибупрофен, клинички значаен ефект не е веројатен (видете го делот 5.1).
- *срцеви гликозиди*: НСАИЛ може да доведат до влошување на срцевата инсуфициенција, до намалување на гломеруларната филтрација (GFR) и до зголемување на нивото на срцевите гликозиди во плазмата.
- *циклоспорин*: зголемен ризик од нефротоксичност.
- *кортикостероиди*: зголемен ризик од гастроинтестинални улцерации или од крвање (видете го делот 4.4).
- *диуретици*: намален ефект на диуретиците. Диуретиците можат да го зголемат ризикот за нефротоксичност на НСАИЛ.
- *литиум*: намалена елиминација на литиумот.
- *метотрексат*: намалена елиминација на метотрексатот.
- *мифепристон*: НСАИЛ не треба да се земаат 8 – 12 дена по примената на мифепристон, бидејќи може да го намалат неговиот ефект.
- *кинолонски антибиотици*: испитувањата спроведени на животни покажале дека НСАИЛ може да го зголемат ризикот од настанување конвулзии поврзани со примена

на кинолонските антибиотици. Пациентите кои примаат НСАИЛ и кинолонски антибиотици може да имаат зголемен ризик од развивање конвулзии.

- *такролимус*: можно е зголемување на ризикот од нефротоксичност при истовремена примена на НСАИЛ со такролимус.
- *зидовудин*: зголемен ризик од хематолошка токсичност при истовремена примена на НСАИЛ со зидовудин. Постојат докази за зголемен ризик од појава на хемартрози и на хематоми кај ХИВ+ хемофиличари кои примаат ибупрофен истовремено со терапијата со зидовудин.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема искуство со примена на овој производ за време на бременоста кај луѓе. Пријавени се конгенитални абнормалности при примена на НСАИЛ кај луѓе; сепак, тие се појавуваат со мала фреквенција и без некој забележителен образец. Со оглед на познатите ефекти на НСАИЛ на феталниот кардиоваскуларен систем (ризик од предвремена констрикција/затворање на *ductus arteriosus*), употребата во последното тримесечје од бременоста е контраиндицирана. Може да дојде до одложено или пролонгирано породување, како и до зголемена склоност кон крвање кај мајката и кај детето (видете го делот 4.3). Од 20. гестациска недела натаму, употребата на овој лек може да предизвика олигохидрамнион кој се јавува како резултат на ренална дисфункција кај фетусот. Олигохидрамнион може да настане по кратко време од започнувањето на лекувањето и обично е реверзибилен по прекин на терапијата. Покрај тоа, по лекување со овој лек во второто тримесечје од бременоста пријавена е и појава на констрикција на дуктус артериозус, што кај голем дел од случаите се враќа во нормала по завршување на терапијата. Затоа, НСАИЛ не треба да се употребуваат во првите две тримесечја од бременоста или при породување, освен ако потенцијалната корист за пациентката го надминува потенцијалниот ризик за фетусот. По неколкудневна изложеност на лекот од 20. гестациска недела натаму треба да се земе предвид антенатален мониторинг за олигохидрамнион и констрикција на дуктус артериозус. Доколку се откријат олигохидрамнион или констрикција на дуктус артериозус, употребата на лекот треба да се прекине.

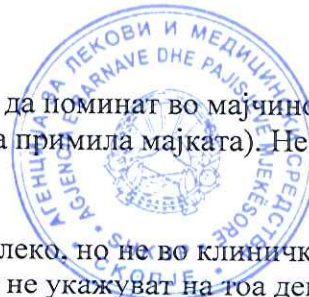
Епидемиолошките студии на невролошкиот развој кај децата изложени на парацетамол *in utero* покаже неубедливи резултати.

Затоа, ако е можно, употребата на овој производ треба да се избегнува во првите шест месеци од бременоста, а е контраиндицирана во последните три месеци од бременоста (видете го делот 4.3).

Доење

Ибупрофенот и неговите метаболити може да поминат во мајчиното млеко во многу мали количества (0,0008 % од дозата што ја примила мајката). Не се познати штетни ефекти врз доенчињата.

Парацетамолот се излачува во мајчиното млеко, но не во клинички значајни количества. Достапните објавени податоци не укажуваат на тоа дека примената е контраиндицирана во периодот на доење.



Поради тоа, не е потребно прекинување на доењето за краткотрајна терапија со овој лек при препорачаното дозирање.

Плодност

За информации во врска со плодноста кај жените, погледнете во делот 4.4.

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Несакани дејства како што се зашметеност, сонливост, замор и нарушувања на видот се можни по земањето НСАИЛ. Пациентите кај кои ќе се појават овие несакани дејства, не треба да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Клиничките испитувања со медицински производи што содржат 200 mg ибупрофен + 500 mg парацетамол не покажале други несакани дејства, освен оние што се појавуваат при примена само на парацетамол или само на ибупрофен.

Во следната табела се наведени несаканите дејства добиени од податоците од фармаковигиланцата, коишто се појавувале кај пациенти кои земале само ибупрофен или само парацетамол при краткотрајна и при долготрајна примена.

Според фреквенцијата тие се дефинирани како: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); многу ретки ($< 1/10\ 000$) и со непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се одреди од достапните податоци). Во рамките на секоја група на честота, несаканите дејства се наведени по редослед на намалување на сериозноста.

Органски систем	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем	Многу ретки	Нарушувања во хематопоезата (агранулоцитоза, анемија, апластична анемија, хемолитичка анемија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија и тромбоцитопенија). Први знаци се: треска, болки во грлото, површински улцерации во устата, симптоми слични на грип, силна исцрпеност, необјасниво крвање и појава на модринки и крвање од носот.



Органски систем	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на имунолошкиот систем	Многу ретки	Реакции на преосетливост како што се неспецифични хиперсензитивни реакции и анафилактични реакции. Тешки реакции на преосетливост. Симптомите може да вклучуваат: отекување на лицето, јазикот и на ларингсот, диспнеја, тахикардија, хипотензија (анафилакса, ангиоедем или васкуларен или животозагрозувачки шок).
Психијатриски нарушувања	Многу ретки	Конфузија, депресија, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем	Помалку чести	Главоболка и зашеметеност
	Многу ретки	Парестезии, оптички невритис и сомноленција При терапија со ибупрофен кај пациенти со автоимуни заболувања (како на пр. системски лупус еритематозус или мешана болест на сврзното ткиво) забележани биле поединечни случаи на асептичен менингитис со симптоми како што се вкочанет врат, главоболка, мачнина, повраќање, треска или дезориентација (видете го делот 4.4).
Нарушувања на окото (видот)	Многу ретки	Нарушување на видот
Нарушувања на увото и на лавиринтот	Многу ретки	Тинитус и вертиго
Нарушувања на срцето	Многу ретки	Срцева инсуфициенција и едем ¹
Нарушувања на крвните садови	Многу ретки	Хипертензија ¹
Респираторни, градни и медијастинални нарушувања	Многу ретки	Реакции од респираторниот систем, вклучувајќи: астма, влошување на астмата, бронхоспазма, диспнеја
Нарушувања на гастроинтестиналниот	Чести	Абдоминална болка, дијареја, диспепсија, гадење, непријатност во стомакот,

Органски систем	Фреквенција	Несакано дејство
систем		повраќање
	Помалку чести	<p>Флатуленција и опстипација</p> <p>Гастроинтестинален улкус, перфорација или крвавење кои се манифестираат со мелена или хематемеза, понекогаш и фатална, особено кај постарите лица (видете го делот 4.4).</p> <p>Улцеративен стоматитис, егзацербација на колитис и на Кронова болест по примената на лекот (видете го делот 4.4).</p> <p>Гастритис и панкреатитис се помалку пријавувани несакани дејства.</p>
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретки	Нарушена функција на црниот дроб, хепатитис или жолтица. При предозирање парацетамолот може да предизвика акутна хепатална инсуфициенција, хепатална инсуфициенција, хепатална некроза и оштетување на црниот дроб (видете го делот 4.9).
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Помалку чести	<p>Различни кожни исипи, вклучувајќи и пруритус и уртикарија.</p> <p>Ангиоедем и оток на лицето.</p>
	Многу ретки	<p>Хиперхидроза, пурпура и фотосензитивност.</p> <p>Ексфолијативна дерматоза.</p> <p>Булозни реакции, вклучувајќи <i>erythema multiforme</i>, Стивенс-Джонсонов синдром и токсична епидермална некролиза.</p>
	Непозната честота	<p>Реакција на лекот со појава на еозинофилија и системски симптоми (синдром DRESS)</p> <p>Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)</p>
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем	Многу ретки	<p>Различни форми на нефротоксичност, вклучувајќи интерстицијален нефритис, нефротски синдром и акутна или хронична бубрежна инсуфициенција</p>

Органски систем	Фреквенција	Несакано дејство
Општи нарушувања и промени што се појавуваат на местото на апликација	Многу ретки	Замор и малаксаност
Испитувања	Чести	Зголемено ниво на аланин аминотрансфераза, зголемена активност на гама-глутамилтрансфераза и абнормалности во тестовите за функцијата на црниот дроб по примена на парацетамол Зголемено ниво на креатинин во крвта, зголемено ниво на уреа во крвта
	Помалку чести	Зголемено ниво на аспартат аминотрансфераза, зголемено ниво на алкална фосфатаза во крвта, зголемено ниво на креатин-фосфокиназа во крвта, намален хемоглобин и зголемување на бројот на тромбоцитите

¹ Клиничките студии сугерираат дека употребата на ибупрофен, особено во големи дози (2 400 mg дневно), може да биде придружена со мало зголемување на ризикот од артериски тромботични настани (на пр. инфаркт на миокардот или мозочен удар) (видете го делот 4.4).

Пријавување несакани дејства

Несаканите реакции од лековите можете да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј“, бр. 54, кат 1) или електронски преку веб-страницата на Агенцијата – <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Парацетамол

Можно е оштетување на црниот дроб кај возрасни кои зеле 10 g парацетамол (еквивалентно на 20 таблети што содржат по 500 mg парацетамол), или повеќе. Проголтување 5 g парацетамол (еквивалентно на 10 таблети што содржат по 500 mg парацетамол), или повеќе, може да доведе до оштетување на црниот дроб ако пациентот има еден или повеќе од факторите на ризик наведени подолу:

- долготрајна терапија со карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, кантарион или други лекови коишто се индуктори на ензимите на црниот дроб
- редовно консумира алкохол во количества поголеми од препорачаните

в) при недостиг на глутатион, на пр. при нарушувања во исхраната, цистична фиброза, ХИВ инфекција, гладување, кахексија

Симптоми

Симптомите на предозирање со парацетамол во првите 24 часа вклучуваат: бледило, гадење, повраќање, губење на апетитот и абдоминална болка. Оштетувањето на црниот дроб може да стане очигледно 12 до 48 часа по ингестијата, со абнормалностите во тестовите за функцијата на црниот дроб. Може да се појават нарушувања на метаболизмот на гликозата и метаболичка ацидоза. Кај тешко труење хепаталната инсуфициенција може да напредува кон енцефалопатија, хеморагија, хипогликемија, церебрален едем и смрт. Акутна бубрежна инсуфициенција со акутна тубуларна некроза, со симптоми како што се болка во слабините, хематурија и протеинурија, може да се развие дури и во отсуство на ренално оштетување. Пријавени биле и срцеви аритмии и панкреатитис.

Терапија

Брзото започнување со терапијата е од суштинско значење во справувањето со предозирањето со парацетамол. И покрај недостигот на значајни рани симптоми, пациентите треба да бидат веднаш упатени во болница за да добијат итна медицинска помош. Симптомите можат да бидат ограничени на гадење или повраќање и да не ја одразуваат сериозноста на предозирањето или ризикот од оштетување на органите. Терапијата треба да биде во согласност со утврдените насоки/водичи. Треба да се земе предвид терапија со активен јаглен ако предозирањето се случило пред помалку од 1 час. Концентрацијата на парацетамол во крвната плазма треба да се определи по најмалку 4 часа од предозирањето или уште подоцна (концентрациите добиени по пократко време од 4 часа не се веродостојни). Терапија со N-ацетилцистеин може да се примени до 24 часа по ингестијата на парацетамол, но максимален заштитен ефект се добива до 8 часа по ингестијата. Потоа, неговата ефикасност нагло опаѓа. Ако е потребно, на пациентот треба да му се даде N-ацетилцистеин интравенски, во согласност со утврденото дозирање. Ако пациентот не повраќа, орален метионин може да биде соодветна алтернативна терапија за пациенти од области далеку од болница. Пациентите кои се јавуваат со сериозно нарушување на хепаталната функција по 24 часа од ингестијата треба да се лекуваат во согласност со утврдените насоки/водичи.

Ибупрофен

Симптоми

Кај повеќето пациенти кои примиле клинички значајно количество НСАИЛ ќе се појават не повеќе од следните симптоми: мачнина, повраќање, епигастрична болка или, поретко, дијареја. Исто така може да се појави и тинитус, главоболка и гастроинтестинално крвавење. При посериозно труење токсичноста се манифестира со ефекти на централниот нервен систем, како што се сонливост, понекогаш експитација и дезориентација или кома. Понекогаш пациентите развиваат конвулзии. При сериозно предозирање може да се појави метаболична ацидоза и продолжување на протромбинското време/INR, најверојатно поради интерферирање со активноста на коагулациските фактори. Може да се појави акутна бубрежна инсуфициенција и хепатално оштетување ако истовремено постои и дехидратација. Можна е егзацербација на астма кај астматичари.

Терапија

Терапијата треба да биде симптоматска и супортивна и вклучува одржување слободни дишни патишта и мониторирање на кардијалните и на виталните знаци, додека не се стабилизираат. Доколку пациентот се јавил во рок од еден час по земањето на потенцијално токсична доза, да се земе предвид орална примена на активен јаглен. Доколку конвулзиите се чести или пролонгирани, треба да се третираат со интравенска примена на дијазепам или лоразепам. Да се дадат бронходилататори за астма.

5 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: парацетамол, комбинации без психолептици.
АТС-код: N02BE51

Фармаколошките својства на ибупрофенот и на парацетамолот се разликуваат во местото и во начинот на дејствување. Овие комплементарни начини на дејствување се синергистички и резултираат со поизразено антиноцицепторно и антипиретско дејство во споредба со поединечните активни состојки.

Ибупрофенот е НСАИЛ чијашто ефикасност во инхибиција на синтезата на простагландините била потврдена на вообичаени експериментални анимални модели за воспаление. Простагландините ги сензибилизираат завршетоците на ноцицептивните аферентни нерви на дејството на медијаторите, како што е брадикинин. Ибупрофенот го остварува аналгетскиот ефект преку инхибиција на изоензимот циклооксигеназа-2 (СОХ-2) на периферијата, со последователно намалување на осетливоста на ноцицептивните нервни завршетоци. Исто така, се покажало дека ибупрофенот ја инхибира индуцираната миграција на леукоцитите во воспалените области. Ибупрофенот има значајно дејство на 'рбетниот мозок, делумно поради инхибиција на активноста на СОХ. Антипиретичното дејство на ибупрофенот е резултат на централната инхибиција на простагландините во хипоталамусот. Ибупрофенот реверзибилно ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите. Кај луѓето ибупрофенот ја намалува инфламаторната болка, отокот и покачената телесна температура.

Експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофенот може компетитивно да го инхибира ефектот на малите дози ацетилсалицилна киселина врз агрегацијата на тромбоцитите, кога се даваат истовремено. Фармакодинамски студии покажале дека при примена на единечни дози ибупрофен (400 mg), 8 часа пред или 30 минути по земањето ацетилсалицилна киселина со моментално ослободување (81 mg), се појавил намален ефект на ацетилсалицилната киселина врз формирањето на тромбоксанот или врз агрегацијата на тромбоцитите. И покрај тоа што постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци на клиничката ситуација, можноста редовната долготрајна примена на ибупрофен да го намали кардиопротективниот ефект на малите дози ацетилсалицилна киселина не може да се исклучи. Се смета дека при повремено земање ибупрофен клинички значаен ефект не е веројатен (видете го делот 4.5).

Точниот механизам на дејство на парацетамолот сè уште не е целосно разјаснет; сепак, постојат значајни докази коишто ја потврдуваат хипотезата за централно

антиноцицептивно дејство. Различни биохемиски студии укажуваат на инхибиција на активноста на централната СОХ-2. Парацетамолот може, исто така, да ја стимулира активноста на десцендентните патишта на 5-хидрокситриптамин (серотонин) коишто го инхибираат преносот на ноцицептивните сигнали во 'рбетниот мозок. Одредени студии покажале дека парацетамолот е многу слаб инхибитор на периферните СОХ-1 и СОХ-2 изоензими.

Покажана е клиничка ефикасност на ибупрофенот и на парацетамолот кај болки како што се главоболка, забоболка и дисменореја, како и при покачена телесна температура. Исто така, покажана е ефикасност кај пациенти со болка и со покачена телесна температура поврзани со настинка и со грип, како и при модели на болка како што се болка во грлото, мускулна болка, повреда на меките ткива и болки во грбот.

Овој медицински производ е особено погоден кога е потребно да се постигне поголемо ублажување на болката од тоа што може да се постигне со примена само на 400 mg ибупрофен или само на 1 000 mg парацетамол, како и побрзо намалување на болката од тоа што се постигнува со ибупрофен.

Клиничка ефикасност

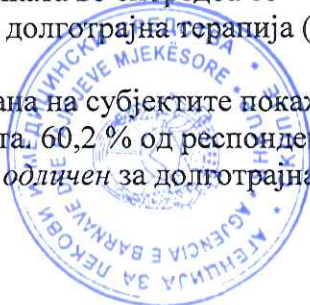
Сумирани податоци од клинички испитувања по примената на 2 таблети

Рандомизирани, двојно слепи, плацебо-контролирани студии биле спроведени со лек – комбинација на ибупрофен 200 mg + парацетамол 500 mg користејќи модел на акутна болка – постоперативна дентална болка. Студиите покажале дека:

- комбинираниот лек клинички и статистички значајно поефикасно ја ублажува болката во споредба со парацетамол 1 000 mg ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 mg ($p < 0,05$).
- комбинираниот лек има побрз почеток на дејство, со „доказан аналгетски ефект“ – постигнат во просек, за 18,3 минути. Почетокот на дејството бил значајно побрз во споредба со ибупрофен 400 mg (23,8 минути, $p = 0,0015$). „Посилен аналгетски ефект“ бил постигнат во просек за 44,6 минути што е значајно побрзо во споредба со ибупрофен 400 mg (70,5 минути, $p < 0,0001$).
- времетраењето на аналгезијата било значајно подолго со наведениот комбиниран лек (9,1 часа) во споредба со парацетамол 500 mg (4 часа) или 1 000 mg (5 часа).
- глобалната евалуација на комбинираниот лек од страна на субјектите покажала високо ниво на задоволство од терапијата со комбинацијата. 93,2 % од респондентите го оцениле комбинираниот лек како *добар*, *многу добар* или *одличен* во намалување на болката. Фиксната комбинација покажала значајно подобри резултати од 1 000 mg парацетамол ($p < 0,001$).

Спроведена била рандомизирана, двојно слепа контролирана клиничка студија со лек – комбинација на ибупрофен 200 mg + парацетамол 500 mg во терапија на хронична болка во коленото. Студијата покажала:

- дека комбинираниот лек поефикасно ја ублажува болката во споредба со парацетамол 1 000 mg при краткотрајна ($p < 0,0001$) и при долготрајна терапија ($p < 0,01$).
- глобалната евалуација на комбинираниот лек од страна на субјектите покажала високо ниво на задоволство од терапијата со комбинацијата. 60,2 % од респондентите го оцениле испитуваниот комбиниран лек како *добар* или *одличен* за долготрајна



терапија на болки во коленото. Лекот имал значајно подобри резултати во споредба со 1 000 mg парацетамол ($p < 0,001$).

5.2 Фармакокинетски својства

Ибупрофен

Апсорпција

Ибупрофенот добро се ресорбира од гастроинтестиналниот тракт. Присуство на ибупрофен од комбинацијата ибупрофен 200 mg + парацетамол 500 mg може да се детектира во крвната плазма по 5 минути, а максималната плазматска концентрација се постигнува во рок од 1 – 2 часа по ингестија на гладно. При земање со храна максималната плазматска концентрација била помала и се постигнала во просек за 25 минути подоцна, но вкупната апсорпција била еквивалентна.

Дистрибуција

Ибупрофенот во голем процент се врзува за плазматските протеини. Ибупрофенот дифундира во синовијалната течност.

Метаболизам

Ибупрофенот се метаболизира во црниот дроб до два главни метаболити коишто, или како такви или како конјугати, примарно се елиминираат преку бубрезите заедно со незначително количество непроменет ибупрофен.

Елиминација

Елиминацијата преку бубрезите е и брза и целосна. Полувремето на елиминација е околу 2 часа.

Во ограничен број студии се покажало дека ибупрофенот се излучува во мајчиното млеко во многу мали концентрации.

Не се забележани сигнификантни разлики во фармакокинетскиот профил на ибупрофенот кај постарите лица.

Парацетамол

Апсорпција

Парацетамолот брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт.

Дистрибуција

При вообичаените терапевтски концентрации врзувањето за плазматските протеини е занемарливо, но сепак е дозно зависно. Присуство на парацетамол од наведената комбинација може да се детектира во крвната плазма по 5 минути, а максималната плазматска концентрација се постигнува 0,5 – 0,67 часа по ингестија на гладно. При земање со храна максималната плазматска концентрација била помала и се постигнала во просек за 55 минути подоцна, но вкупната апсорпција била еквивалентна.

Метаболизам

Парацетамолот се метаболизира во црниот дроб.

Еден минорен хидроксилиран метаболит којшто обично се создава во многу мали количества преку оксидазите со мешана функција во црниот дроб, а се детоксифицира



преку конјугација со глутатионот присутен во црниот дроб, може да се акумулира по предозирање со парацетамол и да предизвика оштетување на црниот дроб.

Елиминација

Парацетамолот се елиминира преку урината главно во облик на глукуронидни и сулфатни конјугати и околу 10 % како глутатионски конјугати. Помалку од 5 % се елиминира како непроменет парацетамол. Полувремето на елиминација е околу 3 часа.

Не се забележани сигнификантни разлики во фармакокинетскиот профил на парацетамолот кај постарите лица.

Биорасположливоста и фармакокинетскиот профил на ибупрофенот и на парацетамолот не се менуваат кога овие две супстанции се земаат во комбинација, при еднократно или при повеќекратно дозирање.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Токсиколошкиот безбедносен профил на ибупрофенот и на парацетамолот е утврден преку експерименти спроведени на животни и од големото клиничко искуство од примената кај луѓето.

Не се достапни конвенционални студии со употреба на моментално прифатливите стандарди за процена на репродуктивната токсичност и на токсичноста во развојот. Нема нови претклинички податоци значајни за докторот, коишто би се додале на веќе опфатените податоци во овој Збирен извештај за особините на лекот.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро:

- пченкарен скроб;
- повидон;
- натриум кроскармелоза;
- микрокристална целулоза;
- колоиден силициум диоксид, безводен;
- глицерол дибехенат.

Филм-обвивка

Опадрај бел АМВ II содржи:

- поливинил алкохол, делумно хидролизиран;
- талк;
- титан диоксид (Е 171);
- глицерол монокаприлокапрат;
- натриум лаурилсулфат.



6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни температурни услови за чување.

6.5 Природа и содржина на амбалажата

Таблетите се спакувани во бел непроѕирен блистер (PVC/PVDC/Al фолија). Секој блистер содржи 10 таблети.

Кутијата содржи 10 или 20 таблети (1 или 2 блистера со по 10 таблети) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неискористениот лек или на отпадните материјали

Нема посебни барања.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7 ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје
бул. Александар Македонски 12
1 000 Скопје, Република Северна Македонија
тел.: +389 2 31 04 000
факс: +389 2 31 04 021
www.alkaloid.com.mk

8 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9 ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10 ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2022 г.



