

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Combogesic/Комбогезик 500 mg/150 mg филм-обложени таблети

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи парацетамол 500 mg и ибупрофен 150 mg.

Експципиенси со познат ефект:  
Лактоза монохидрат 3.81 mg

За целата листа на експципиенси видете во делот 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бели таблети, во облик на капсули, со должина од 19 mm и засек на едната страна и рамни на другата страна.

Засекот служи само да го олесни кршењето за полесно голтање а не за да се подели таблетата на еднакви дози.

### 4. КЛИНИЧКИ ОСОБИНИ

#### 4.1 Терапевтски индикации

За привремено олеснување на болка поврзана со: главоболка, мигрена, болка во грбот, менструална болка, забоболка, мускулна болка, симптоми на грип и настинка, болно грло и треска.

#### 4.2 Дозирање и начин на администрација

##### Дозирање

Само за орална администрација и краткотрајна употреба (не повеќе од 3 дена).

Доколку симптомите траат подолго време или се влошат или доколку лекот е потребен повеќе од 3 дена, пациентот треба да консултира лекар. Овој лек е за краткотрајна употреба и не се препорачува за употреба повеќе од 3 дена.

Треба да се употреби најниската ефективна доза во најкратко време потребно за олеснување на симптомите (видете дел 4.4).

##### *Возрасни*

Вообичаена доза е 1-2 таблети на секои 6 часа, како што е потребно, до максимално 6 таблети за 24 часа.

##### *Деца под 18 годишна возраст*

Овој лек не се препорачува за деца под 18 годишна возраст.

##### *Постари лица*

Не е потребно посебно прилагодување на дозата (видете дел 4.4). Постарите лица се со зголемен ризик од сериозни последици од несакани реакции. Доколку се смета дека се потребни НСАИЛ, треба

да се употреби најниската ефективна доза во најкраток можен период. Пациентот треба регуларно да се следи заради гастроинтестинално крварење за време на терапијата со НСАИЛ.

#### *Пациенти со ренално/хепатално оштетување*

Не е потребно посебно прилагодување на дозата (видете дел 4.4)

#### Начин на администрација

Овој лек се препорачува да се земе со полна чаша вода.

### **4.3 Контраиндикации**

Овој лек е контраиндициран за употреба:

- кај пациенти со познати реакции на преосетливост кон парацетамол, ибупрофен, останати НСАИЛ или кон некој од ексципиентите наведени во делот 6.1
- кај пациенти со активен алкохолизам бидејќи хроничниот прекумерен внес на алкохол може да ги предиспонира пациентите кон хепатотоксичност (поради парацетамолот)
- кај пациенти кои имале астма, уртикарија или алергиски реакции по земање на ацетилсалицилна киселина или останати НСАИЛ
- кај пациенти со активно крварење или историја на гастроинтестинално крварење или пептична улцерација
- кај пациенти со сериозна срцева инсуфициенција (NYHA Класа IV), хепатална или ренална инсуфициенција (видете дел 4.4.)
- кај пациенти со цереброваскуларно или друго активно крварење
- кај пациенти со пореметувања во згрутчувањето на крвта
- за време на третиот триместар од бременоста (видете дел 4.6)

Овој лек не треба да се употребува со останати лекови кои содржат парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилна киселина, салицилати или останати антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) освен ако не е препорачано од лекар (видете дел 4.5).

### **4.4 Посебни предупредувања за употреба**

Овој лек е за краткотрајна употреба и не се препорачува да се користи повеќе од 3 дена.

#### *Хепатално оштетување*

Употребата на парацетамол во повисоки дози од препорачаните може да доведе до хепатотоксичност и дури до хепатална инсуфициенција и смрт. Исто така, пациенти со оштетена црнодробна функција или историја на црнодробна болест или кои се на долготрајна терапија со ибупрофен или парацетамол, треба да имаат регуларно тестирање на црнодробната функција, бидејќи пријавено е дека ибупрофенот има минорни и транзитни ефекти на црнодробните ензими.

Со ибупрофен како и со останатите НСАИЛ биле пријавени тешки хепатални реакции, вклучувајќи жолтица, иако ретко. Доколку абнормалните црнодробни тестови и понатаму траат или се влошуваат или доколку се развијат клинички знаци и симптоми кои одговараат со црнодробната болест или се појават системски манифестации (пр. еозинофилија, раш и сл.), ибупрофенот треба да се прекине. Било пријавено дека и двете активни состојки предизвикуваат хепатотоксичност па дури и хепатално откажување, посебно парацетамолот.

Пациенти кои редовно прекумерно конзумираат алкохол, над препорачаните количини, не треба да го земаат овој лек.

Се препорачува намалување на дозата кај пациенти кои покажуваат знаци на влошување на хепаталната функција. Третманот треба да се прекине кај оние пациенти кои развиле тешка хепатална инсуфициенција (видете дел 4.3).

#### *Ренално оштетување*

Парацетамолот може да се употребува кај пациенти со хронично ренално заболување без прилагодување на дозата. Постои минимален ризик од токсичност од парацетамолот кај пациенти со умерено до тешко ренално оштетување. Како и да е, за компонентата ибупрофен од овој лек - потребна е претпазливост кога се започнува со третман со ибупрофен кај пациенти со дехидратација. Двата главни метаболити на ибупрофен воглавно се излачуваат во урината и оштетувањето на реналната функција може да резултира со нивна акумулација. Значајот од оваа состојба е непознат. Било пријавено дека НСАИЛ предизвикуваат нефротоксичност во разни форми: интерстицијален нефритис, нефритичен синдром и бубрежно откажување. Реналното оштетување од употребата на ибупрофен е вообичаено реверзибилно. Кај пациенти со ренално, кардијално или хепатално оштетување, оние кои користат диуретици и АЦЕ инхибитори како и постари лица, се бара внимание бидејќи употребата на нестероидни анти-инфламаторни лекови може да резултира со влошување на бубрежната функција. Дозата треба да биде што е можно пониска и кај овие пациенти да се следи бубрежната функција.

Третманот треба да се прекине кај оние пациенти кои развиле тешко ренално оштетување (видете дел 4.3).

#### Комбинирана употреба на АСЕ инхибитори или антагонисти на ангиотензин рецептор, антиинфламаторни лекови и тијазидни диуретици

Употребата на АЦЕ инхибиторни лекови (АСЕ-инхибитор или антагонист на ангиотензин рецептор), антиинфламаторен лек (НСАИЛ или СОХ-2 инхибитор) и тијазидни диуретици истовремено, го зголемува ризикот од ренално оштетување. Ова ја вклучува и употребата на лекови со фиксна комбинација кои содржат повеќе од една класа на лекови. Комбинираната употреба на овие лекови треба да биде со вклучително зголемено мониторирање на серумскиот креатинин, посебно при започнување на комбинацијата. Комбинирањето на лековите од овие три класи треба да биде со претпазливост посебно кај постари пациенти или оние со постоечко ренално оштетување.

#### *Постари лица*

Не е потребно прилагодување на означеното дозирање кај постари пациенти кои бараат терапија со парацетамол. Оние кои имаат потреба од терапија подолго од 10 дена, треба да консултираат лекар за мониторирање на состојбата; во секој случај не е потребно намалување на препорачаната доза. Како и да е, потребна е претпазливост во однос на употребата на ибупрофен бидејќи не смее да се употребува кај возрасни над 65 години без да се земат во обзир ко-морбидитетите и моменталните лекови кои се користат поради зголемен ризик од несакани ефекти, особено срцев застој, гастроинтестинална улцерација и ренално оштетување.

#### *Хематолошки ефекти*

Ретко се пријавувани дискразии на крвта. Пациенти на долготрајна терапија со ибупрофен треба да имаат редовни хематолошки тестови.

#### Коагулациони дефекти

Како и останатите НСАИЛ, ибупрофен може да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите. Се покажало дека ибупрофенот го продолжува времето на крварење (но во нормалните граници), кај нормални субјекти. Бидејќи продолжениот ефект на крварење може да се влоши кај пациенти со постоечки дефекти во хемостазата, лекови кои содржат ибупрофен треба да се употребуваат со претпазливост кај лица со интринзички коагулациони дефекти и кај оние на анти-коагулациона терапија.

#### *Гастроинтестинални случаи*

Од употребата на НСАИЛ биле опишани чиреви на горниот гастроинтестинален тракт, обилно крварење или перфорација. Ризикот се зголемува со дозата и времетраењето на третманот и е почест кај пациенти над 65 години. Кај некои пациенти ќе се јават диспепсија, горушица, наузеа, болки во

стомакот или дијареа. Овие ризици се минимални кога лекот се употребува во препишаната доза во тек на неколку дена.

Лековите кои содржат ибупрофен треба да се употребуваат со внимателност и при најниска ефективна доза за најкраток период, кај пациенти со историја на гастроинтестинална хеморагија или чир, бидејќи нивната состојба може да се влоши.

Поради компонентата ибупрофен, лекот треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на ГИ болести (улцеративен колитис, Crohn-ова болест) како и кај пациенти со порфирија и варичела.

Овој лек треба да се прекине доколку се појави гастроинтестинално крварење.

Истовремена употреба на ацетилсалицилна киселина и НСАИЛ исто така го зголемува ризикот од сериозни гастроинтестинални несакани ефекти.

#### *Кардиоваскуларни тромботични случаи*

Клиничките студии сугерираат дека употребата на ибупрофен, посебно при високи дози (2400 mg/ден) може да е поврзана со мало покачување на ризикот од артериски тромботични случаи (на пример миокардијален инфаркт или мозочен удар). Свкупно, епидемиолошките студии не сугерираат дека ниската доза ибупрофен (пр.  $\leq 1200$  mg/ден) е поврзана со зголемен ризик од артериски тромботични случаи.

Пациенти со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост (NYHA II-III), етаблирана исхемична срцева болест, периферна артериска болест, и/или цереброваскуларна болест треба да бидат третирани со ибупрофен само после внимателно преиспитување и избегнување на високите дози (2400 mg/ден).

Потребно е и внимателно преиспитување пред започнување на долготраен третман кај пациенти со ризик фактори за кардиоваскуларни случаи (пр. хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушачи) посебно при високи дози ибупрофен (2400 mg/ден).

Пациенти со кардиоваскуларна болест или кардиоваскуларни ризик фактори исто така може да бидат со зголемен ризик. Заради намалување на потенцијалниот ризик од несакани кардиоваскуларни ефекти кај пациенти кои земаат НСАИЛ, посебно кај оние со кардиоваскуларни ризик фактори, треба да се употреби најниската ефективна доза за најкраток можен период.

Нема конзистентни докази дека истовремената употреба на ацетилсалицилна киселина ги ублажува можните зголемени ризици од сериозни кардиоваскуларни тромботични случаи поврзани со употребата на НСАИЛ.

#### Хипертензија:

НСАИЛ може да доведат до напад на нова хипертензија или влошување на постоечката хипертензија и пациенти кои користат антихипертензивни лекови со НСАИЛ може да имаат некомплетен антихипертензивен одговор. Се советува претпазливост кога се препишуваат НСАИЛ кај пациенти со хипертензија. Крвниот притисок треба внимателно да се мониторира за време на започнување на третманот со НСАИЛ и потоа во редовни интервали.

#### Срцева слабост

Кај некои пациенти кои користеле НСАИЛ биле забележани задршка на течности и едем; затоа се советува претпазливост кај пациенти со задршка на течности или срцева слабост.

#### Тешки кожни реакции

НСАИЛ може многу ретко да предизвикаат сериозни кожни несакани реакции како што се ексфолијативен дерматитис, токсична епидермална некролиза (TEN) и Stevens-Johnson-ов синдром

(SJS), кои може да бидат фатални и да се појават без предупредување. Овие сериозни несакани реакции се идиосинкратични и независни од дозата или времетраењето на употреба. Била пријавена акутна генерализирана егзантемозна пустилоза (AGEP) во корелација со лековите кои содржат ибупрофен. Пациентите треба да се советуваат за знаците и симптомите на сериозни кожни реакции и да го консултираат нивниот лекар при прва појава или кожен раш или други знаци на преосетливост.

#### *Постоечка астма*

Лековите кои содржат ибупрофен не треба да се даваат на пациенти со астма сензибилна на ацетилсалицилна киселина и треба да се користат со претпазливост кај пациенти со постоечка астма.

#### *Офталмолошки ефекти*

Биле забележани несакани офталмолошки ефекти со НСАИЛ; соодветно, пациенти кои развиле визуелни пореметувања за време на третманот со лекови кои содржат ибупрофен, треба да подлежат на офталмолошки тестирања.

#### *Асептичен менингитис*

Асептичен менингитис бил пријавен ретко со лекови кои содржат ибупрофен, вообичаено, но не секогаш кај пациенти со системски еритематозен лупус (SLE) или останати пореметувања на сврзното ткиво.

#### *Потенцијална интерференција со лабораториски тестови*

Со употреба на моменталните аналитички системи, парацетамолот не интерферира со лабораториските тестови. Како и да е, постојат одредени методи со кои постои можност од лабораториска интерференција како што е прикажано подолу:

#### Уринарни тестови:

Парацетамолот во терапевтски дози може да интерферира со одредувањето на хидроксииндолацетатна киселина (5HIAA), предизвикувајќи лажно позитивни резултати. Лажното одредување може да се елиминира со избегнување на внес на парацетамол неколку часа пред и за време на собирањето на уринарниот примерок.

#### *Маскирање на симптомите на постоечки инфекции*

Комбогезик може да ги маскира симптомите на инфекција, што може да доведе до одложено започнување на соодветен третман и притоа влошување на исходот на инфекцијата. Ова било забележано при бактериски стекната пневмонија и бактериски компликации од варичела. Кога Комбогезик се администрира за треска или ублажување на болка во врска со инфекција, се советува мониторирање на инфекцијата. Во неболнички услови, пациентот треба да консултира лекар доколку симптомите и понатаму траат или се влошуваат.

#### *Флуклоксацилин*

Се препорачува претпазливост доколку парацетамолот се администрира истовремено со флуклоксацилин поради зголемен ризик од метаболна ацидоза со висок анјонски јаз (HAGMA), особено кај пациенти со тешко бубрежно оштетување, сепса, неухранетост и други извори на дефицит на глутатион (на пример, хроничен алкохолизам), како и оние кои користат максимални дневни дози на парацетамол. Се препорачува внимателно следење, вклучувајќи мерење на уринарниот 5-оксопролин.

#### *Посебни предупредувања*

Заради избегнување на влошување на болеста или адреналната инсуфициенција, пациенти кои биле на продолжена кортикостероидна терапија треба полека да се симнуваат од терапијата наместо да им се прекине наеднаш кога се додаваат лекови кои содржат ибупрофен кон терапевтскиот програм.

Постои евиденција дека лековите кои ја инхибираат синтезата на циклооксигеназа/простагландин може да предизвикаат оштетување на фертилитетот кај жени преку ефект врз овулацијата. Ова е реверзибилно при прекин на лекот.

Една филм-обложена таблета содржи 3.81 mg лактоза, што резултира со 22.86 mg лактоза по максимална препорачана дневна доза. Пациенти со ретки наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, дефицит на Ларр лактаза или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по дозна единица, што значи практично 'без натриум'.

#### 4.5 Интеракции со останати лекови и други форми на интеракции

Биле забележани следниве интеракции на парацетамол со останати лекови:

- антикоагулантни лекови (варфарин) - дозирањето може да бара намалување ако парацетамол се дава заедно со антикоагуланси за подолг период
- абсорпцијата на парацетамол е зголемена од супстанции кои го зголемуваат желудечното празнење, пр. метоклопрамид
- абсорпцијата на парацетамол е намалена од супстанции кои го намалуваат желудечното празнење, пр. пропантелин, антидепресиви со антихолинергични особини и наркотични аналгетици
- парацетамол може да ги зголеми плазма концентрациите на хлорамфеникол
- ризикот од токсичност од парацетамол може да се зголеми кај пациенти кои примаат останати потенцијално хепатотоксични лекови или оние кои ги индуцираат црнодробните микрозомални ензими како што е алкохол и антиконвулзивни агенси
- екскрецијата на парацетамол може да е засегната и плазма концентрациите изменети кога се дава заедно со пробенецид
- холестирамин ја намалува абсорпцијата на парацетамол кога се дава одделено 1 час со парацетамол.
- кај пациенти кои примаат изонијазид самостојно или со останати лекови за туберкулоза, била пријавена тешка хепатотоксичност при терапевтски дози или умерени дози парацетамол
- тешка хепатотоксичност се појавила по употреба на парацетамол кај пациент кој употребувал зидовудин и ко-тримоксазол
- Треба да се внимава кога парацетамол се користи истовремено со флуоклоксацилин бидејќи истовремениот внес е поврзан со метаболна ацидоза со висок анјонски јаз, особено кај пациенти со фактори на ризик (види дел 4.4).

Биле забележани следниве интеракции на ибупрофен со останати лекови:

- антикоагуланси, вклучително варфарин – ибупрофен интерферира со стабилноста на INR и може да го зголеми ризикот од сериозно крварење и понекогаш фатална хеморагија, посебно од гастроинтестиналниот тракт. Ибупрофен може да се употребува само кај пациенти кои користат варфарин ако е апсолутно потребно и мора внимателно да се следат
- ибупрофен може да го намали реналниот клиренс и да ги зголеми плазма концентрациите на литиум
- ибупрофен може да го намали антихипертензивниот ефект на АКЕ инхибиторите, бета-блокаторите и диуретиците и може да предизвика натриуреза и хиперкалемија кај пациенти кои се под овој третман
- ибупрофен го намалува клиренсот на метотрексат
- ибупрофен може да ги зголеми плазма нивоата на срцевите гликозиди
- ибупрофен може да го зголеми ризикот од гастроинтестинално крварење посебно ако се зема со кортикостероиди

- ибупрофен може да го продолжи времето на крварење кај пациенти третирани со зидовудин
- ибупрофен може да реагира со пробенецид, антидијабетични лекови и фенитоин
- ибупрофен може исто така да реагира со такролимус, циклоспорин, сулфонилуреа и хинолонски антибиотици

#### Ацетилсалицилна киселина

Истовремена администрација на ибупрофен и ацетилсалицилна киселина генерално не се препорачува поради зголемена можност за потенцијални несакани ефекти.

Експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофенот може компетитивно да го инхибира ефектот од ниската доза на ацетилсалицилна киселина врз агрегацијата на тромбоцитите кога се администрираат истовремено. Иако постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци во клиничка состојба, можноста дека редовна, долготрајна употреба на ибупрофен може да го намали кардиопротективниот ефект на ниско дозираната ацетилсалицилна киселина не може да се исклучи. Повремената употреба на ибупрофен не се смета за клинички релевантна (видете дел 5.1).

Овој лек може да интерферира со некои лекови. Ова вклучува:

- варфарин, лек за превенција на крвно згрутчување
- лекови за третман на епилепсија или грчеви
- хлорамфеникол, антибиотик за третман на инфекции на уво и око
- пробенецид, лек за третман на гихт
- зидовудин, лек за третман на ХИВ (вирус кој предизвикува СИДА)
- лекови за третман на туберкулоза, како изонијазид
- ацетилсалицилна киселина, салицилати или останати НСАИЛ лекови
- лекови за третман на висок крвен притисок или останати срцеви состојби
- диуретици, таканаречени лекови за вишок на течност
- литиум, лек за третман на некои видови депресија
- метотрексат, лек за третман на артритис и некои типови канцер
- кортикостероиди, како преднизон, кортизон

Горенаведените лекови може да бидат засегнати од овој лек или да влијаат на делувањето на лекот.

## 4.6 Фертилитет, бременост и лактација

### Бременост

Нема искуство од употребата на овој лек кај луѓе за време на бременост. Конгенитални абнормалности биле пријавени поврзано со администрацијата на НСАИЛ кај луѓе, иако недостига доказ за несакани ефекти за време на бременост по употреба на парацетамол.

### **За ибупрофен**

Од 20-тата недела од бременоста па натаму, употребата на ибупрофен може да предизвика олигохидрамнион како резултат на фетална бубрежна дисфункција. Ова може да се случи кратко време по започнувањето на третманот и обично е реверзибилно по прекилот. Дополнително, имало извештаи за стегане на дуктус артериозус по третманот во вториот триместар, од кои повеќето исчезнале по прекилот на третманот. Затоа, во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, ибупрофен не треба да се дава освен ако е јасно неопходно. Ако ибупрофен се користи кај жена која се обидува да забремени, или во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, дозата треба да се одржува што е можно пониска и времетраењето на третманот што е можно пократко. Треба да се земе предвид антенатален мониторинг за олигохидрамнион и стегане на дуктус артериозус по изложување на ибупрофен неколку дена од 20-та гестациска недела натаму. Ибупрофен треба да се прекине ако се открие олигохидрамнион или стегане на дуктус артериозус.

Во текот на третиот триместар од бременоста, сите инхибитори на синтезата на простагландин може да го изложат фетусот на:

- кардиопулмонална токсичност (предвременно стегање/затворање на дуктус артериозус и пулмонална хипертензија);
- бубрежна дисфункција (види погоре);

мајката и новороденчето, на крајот од бременоста:

- можно продолжување на времето на крварење, анти-агрегационен ефект кој може да се појави дури и при многу мали дози;
- инхибиција на контракции на матката што резултира со одложено или продолжено породување.

Следствено, ибупрофен е контраиндициран во текот на третиот триместар од бременоста (види дел 4.3).

### За парацетамол

Голем број податоци од бремени жени кои користеле парацетамол не покажуваат малформативна ниту фето/неонатална токсичност. Епидемиолошките студии за невролошкиот развој кај деца изложени на парацетамол *in utero* покажале резултати без заклучок. Доколку е клинички потребно, парацетамолот може да се употребува за време на бременост, но мора да се користи во најниска ефективна доза за најкраток можен временски период и најмала можна фреквенција.

### Доење

Парацетамолот се излучува во мајчиното млеко, но не во клинички значајна количина и достапните објавени податоци не го забрануваат доењето.

Ибупрофенот и неговите метаболити може да преминат во мали количини во мајчиното млеко. Не се познати штетни ефекти врз доенчето.

Во смисла на наведените докази не е потребно да се прекине со доењето, при краткотрајна примена на препорачната доза од овој лек.

### Фертилитет

Употребата на овој лек може да ја оштети женската плодност и не се препорачува кај жени кои планираат зачнување. Кај жени со проблеми во зачнувањето или кои ја преиспитуваат неплодноста, треба да се земе во обзир иземање на лекот.

## 4.7 Ефекти врз способноста за возење и користење на машини

Овој лек нема или има незначително влијание врз способноста за возење и управување со машини.

## 4.8 Несакани ефекти

Клиничките студии со овој лек не покажале други несакани ефекти освен оние за парацетамол самостојно или ибупрофен самостојно.

Несаканите реакции се наведени под секое заглавје за фреквенција со следнава конвенција:

1. многу чести ( $\geq 1/10$ );
2. чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
3. невообичаени ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
4. ретки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ );
5. многу ретки ( $< 1/10000$ );
6. непознато (не може да се одреди од достапните податоци).

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем	Невообичаени: намалување на хемоглобинот и хематокритот. Иако причинска последица не била утврдена, за време на терапијата со лекот биле пријавени епизоди на крварења (пр. епистакса, менорагија).
---	---

	<p><b>Многу ретки:</b> хематопоетични пореметувања (агранулоцитоза, анемија, апластична анемија, хемолитична анемија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија и тромбоцитопенија со или без пурпура) биле пријавени по употребата на парацетамол, но не и исклучително поврзани со лекот.</p>
Срцеви нарушувања	<p><b>Чести:</b> едем, задршка на течност; генерално задршката на течности соодветно се повлекува по прекин на лекот.</p> <p><b>Многу ретки:</b> палпитации; тахикардија; аритмија и останати кардијални дисритмии биле пријавени. Хипертензијата и кардијалниот застој биле пријавени во корелација со третманот со НСАИЛ.</p>
Нарушувања на увото и лабиринтот	<p><b>Многу ретки:</b> вертиго.</p> <p><b>Чести:</b> тинитус (за лекови кои содржат ибупрофен).</p>
Нарушувања на очите	<p><b>Невообичаени:</b> амблиопија (заматен и/или намален вид, скотомата и/или промени во видот во боја) се појавиле, но вообичаено се реверзибилни по прекин на терапијата. Секој пациент со очни оплаки треба да подлежи на офталмолошки преглед вклучувајќи ги централните видни полиња.</p>
Нарушувања на гастроинтестинален систем	<p><b>Чести:</b> абдоминална болка, дијареа, диспепсија, наузеа, nelaгодност во стомакот и повраќање.</p> <p><b>Невообичаени:</b> флатуленција и констипација, желудечен чир, перфорација или гастроинтестинална хеморагија со симптоми на хематемезна мелена понекогаш фатална, посебно кај постари лица. Улцеративен стоматитис и егзацербација на улцеративен колитис и Crohn-ова болест биле пријавени по администрација. Поретко гастритис бил забележан и пријавен панкреатитис.</p>
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	<p><b>Многу ретки:</b> умор и слабост.</p>
Хепатобилијарни нарушувања	<p><b>Многу ретки:</b> нарушена функција на црниот дроб, хепатитис и жолтица. Ако се предозира парацетамол може да предизвика акутен хепатален застој, хепатален застој, хепатална некроза и повреда на црниот дроб.</p>
Нарушувања на имуниот систем	<p><b>Многу ретки:</b> биле пријавени реакции на преосетливост вклучително кожен раш и вкрстена преосетливост со симпатомиметици.</p> <p><b>Невообичаени:</b> биле пријавени останати алергиски реакции, но причинско последичната врска не била установена: серумска болест, синдром на еритематозен лупус, Henoch-Schönlein васкулитис, ангиоедем.</p>
Испитувања	<p><b>Чести:</b> покачена аланин аминотрансфераза, покачена гама глутамилтрансфераза и абнормални тестови за црнодробната функција со парацетамол. Покачен креатинин во крв и покачена уреа во крв.</p> <p><b>Невообичаени:</b> покачена аспартат аминотрансфераза, покачена алкална фосфатаза во крв, покачена креатинин фосфокиназа во крв, намален хемоглобин и покачен број на тромбоцити.</p>
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	<p><b>Многу ретки:</b> во случај на метаболна ацидоза, причината не е јасна поради ингестија на повеќе од еден лек. Случајот со метаболна ацидоза се јавил по ингестија на 75 грама парацетамол, 1.95 грама ацетилсалицилна киселина и мала количина течен раствор за домаќинство. Пациентот исто така имал историја на грчеви кои авторите ги пријавиле дека е можно да се поради покачените нивоа на лактат, индикативни за метаболна ацидоза. Метаболните несакани ефекти вклучувале хипокалемија. Метаболни несакани ефекти вклучително метаболна ацидоза биле пријавени по прекумерно предозирање на ацетаминофен.</p> <p><b>Невообичаени:</b> гинекомастија, хипогликемиска реакција.</p>
Нарушувања на нервен систем	<p><b>Чести:</b> вртоглавица, главоболка, нервоза</p> <p><b>Невообичаени:</b> депресија, инсомнија, конфузија, емоционална лабилност, сомноленција, асептичен менингитис со треска и кома.</p> <p><b>Ретки:</b> парестезија, халуцинации, нарушувања на сонот.</p> <p><b>Многу ретки:</b> парадоксална стимулација, оптичен невритис, психомоторно</p>

	оштетување, екстрапирамидални ефекти, тремор и конвулзии.
<b>Ренални и уринарни нарушувања</b>	<b>Невообичаени:</b> уринарна ретенција. <b>Многу ретки:</b> нефротоксичност во разни форми, вклучително интерстицијален нефритис, нефротичен синдром и акутен и хроничен ренален застој. Реналните несакани ефекти често се забележани по предозирање, по хронична злоупотреба (често со мултипли аналгетици) или во врска со хепатотоксичност поврзана со парацетамол. Акутна тубуларна некроза вообичаено се појавува заедно со откажување на црниот дроб, но била забележана и самостојно во ретки случаи. Исто така, можното зголемување на ризикот од карцином на реналните клетки било поврзано со хронична употреба на парацетамол. Едно истражување на парови ( <i>case-control study</i> ) пациенти со краен стадиум на ренална болест сугерира дека долготрајната конзумација на парацетамол може сигнификантно да го зголеми ризикот од краен стадиум на ренална болест посебно кај пациенти кои земаат повеќе од 1000 mg дневно.
<b>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</b>	<b>Невообичаени:</b> згуснати секрети на респираторниот тракт. <b>Многу ретки:</b> респираторна реактивност вклучително: астма, егзацербација на астма, бронхоспазам и диспнеа.
<b>Нарушувања на кожа и поткожно ткиво</b>	<b>Чести:</b> раш (вклучително макулопапуларен тип), пруритус. <b>Многу ретки:</b> хиперхидроза, пурпура и фотосензитивност. Многу ретки случаи на сериозни кожни реакции биле пријавени, како ексфолијативна дерматоза и булозни реакции вклучително мултиформна еритема, Stevens Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза. <b>Непознато:</b> реакции од лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром). Акутна генерализирана егзантемозна пустулоза (AGEP).

Клиничките студии сугерираат дека употребата на ибупрофен, посебно привисоки дози (2400 mg/ден) може да е поврзана со малку покачен ризик од артериски тромботични случаи (на пример миокардијален инфаркт или мозочен удар) (видете дел 4.4).

#### Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите реакции по ставање на лекот во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик за лекот. Здравствените работници се повикуваат да да го пријават секој сомнеж за несакана реакција од лековите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54, кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## 4.9 Предозирање

### *Симптоми*

#### Парацетамол:

По предозирање со парацетамол може да се појави повреда на црниот дроб па дури и откажување. Симптомите од предозирање со парацетамол во првите 24 часа се бледило, наузеа, повраќање, анорексија и абдоминална болка. Оштетувањето на црниот дроб може да е евидентно 12 до 48 часа по ингестија. Може да се појават абнормалности во метаболизмот на глукозата и метаболна ацидоза. При тешко труење, хепаталниот застој може да прогредира до енцефалопатија, кома и смрт. Во отсуство на тешко црнодробно оштетување, може да се развијат акутен ренален застој со акутна тубуларна некроза. Биле пријавени и кардијални аритмии. Можно е оштетување на црниот дроб кај возрасни кои зеле 10 g или повеќе парацетамол, поради прекумерните количини на токсичен метаболит.

#### Ибупрофен

Симптомите вклучуваат наузеа, абдоминална болка и повраќање, вртоглавица, конвулзии и ретко губење на свеста. Клиничките карактеристики на предозирање со ибупрофен кои може да се јават се депресија на централниот нервен систем и респираторниот систем. При тешко труење, може да се појави метаболна ацидоза.

## Третман

### Парацетамол:

Брз третман е есенцијален за менаџирање на предозирањето со парацетамол дури и кога нема очигледни симптоми, поради ризикот од повреда на црниот дроб, кој се јавува неколку часа, па дури и денови потоа. Се советува медицински третман, без одлагање кај секој пациент кој ингестирал 7.5 g или повеќе парацетамол во последните 4 часа. Треба да се земе во обзир и гастрична лаважа. Што е можно побргу треба да се започне со специфична терапија за санирање на повредата на црниот дроб со антидот како ацетилцистеин (интравенски) или метионин (орално).

Ацетилцистеинот е најфикасен ако се администрира за време на првите 8 часа по ингестија на предозирањата количина, а ефектот исчезнува прогресивно помеѓу 8 и 16 часа. Се верувало дека започнување со третман 15 часа по предозирање немало корист и возможно е да го влоши ризикот од хепатална енцефалопатија. Како и да е, касната администрација се покажало дека е безбедна и студии кај пациенти третирани до 36 часа по ингестија сугерираат дека корисни резултати може да се постигнат над 15 часа. Понатаму, администрацијата на интравенски ацетилцистеин на пациенти кои веќе развиле молскавичен хепатален застој, се покажало дека го намалува морбидитетот и морталитетот.

Почетна доза од 150 mg/kg ацетилцистеин во 200 mL 5% глукоза се дава интравенски во тек на 15 минути, проследено со I.V. инфузија од 50 mg/kg во 500 mL 5% глукоза во тек на 4 часа и потоа 100 mg/kg во 1 литар 5% глукоза во тек на 16 часа. Волуменот на I.V. течности може да се измени кај деца.

Метионин се дава орално, 2.5 g на секои 4 часа до 10 g. Третманот со метионин мора да се започне во рамките на 10 часа по ингестија на парацетамол; инаку ќе биде неефективен и може да го влоши оштетувањето на црниот дроб.

Доказот за сериозни симптоми може да не биде очигледен до 4 или 5 дена по предозирање и пациентите треба внимателно да се следат продолжен период.

### Ибупрофен:

Во случај на акутно предозирање, стомакот треба да се испразни со повраќање или лаважа, иако најверојатно малку лек ќе биде вратен ако поминало повеќе од еден час од ингестијата. Бидејќи лекот е кисел и се излачува во урината, теоретски е корисно да се администрираат бази и да се предизвика диуреза. Покрај мерките за поддршка, употребата на орален активен јаглен може да помогне да се намали апсорпцијата и реапсорпцијата на ибупрофен таблетите.

## 5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

### 5.1 Фармакодинамски особини

АТЦ код: N02BE51 – парацетамол, комбинации без психолептици

#### Начин на делување

Иако точната локација и механизмот на аналгетското дејство на парацетамол не е јасно дефинирана, се чини дека предизвикува аналгезија со покачување на прагот на болка. Потенцијалниот механизам може да вклучува инхибиција на патот на азотен оксид посредувана од различни рецептори на невротрансмитери, вклучувајќи N -метил- D -аспартат и супстанцијата P.

Ибупрофен е дериват на пропионска киселина со аналгетско, антиинфламаторно и антипиретично дејство. Терапевтските ефекти на лекот како НСАИЛ се резултат на неговиот инхибиторен ефект врз ензимот циклооксигеназа, што доведува до намалување на синтезата на простагландини.



Експерименталните податоци сугерираат дека ибупрофен може конкурентно да го инхибира ефектот на ниска доза ацетилсалицилна киселина врз тромбоцитната агрегација кога се дозираат истовремено. Некои фармакодинамички студии покажуваат дека кога се земале единечни дози на ибупрофен 400 mg во рок од 8 часа пред или во рок од 30 минути по ацетилсалицилна киселина со моментално ослободување (81mg), се појавил намален ефект на ацетилсалицилната киселина врз формирањето тромбоксан или тромбоцитна агрегација. Иако постојат несигурности во врска со екстраполацијата на овие податоци во клиничката состојба, не може да се исклучи можноста дека редовната, долготрајна употреба на ибупрофен може да го намали кардиопротективниот ефект на ниски дози на ацетилсалицилна киселина. Не се смета дека е клинички релевантен ефект при повремена употреба на ибупрофен (видете дел 4.5).

### *Клинички студии*

Рандомизирани, двојно слепи студии биле изведени со комбинацијата со употреба на акутна постоперативна забоболка како модел. Студиите покажале дека:

- Во тек на 48 часа, овој производ (Maxigesic® = Комбогезик) имал побрз почеток од која било од двете активни состојки и обезбедил супериорна аналгезија од истата дневна доза на парацетамол ( $p = 0.007$  во мирување,  $p = 0.006$  при активност) и ибупрофен ( $p = 0.003$  во мирување,  $p = 0.007$  при активност)
- Сите три оценувани дози (пола таблета или една таблета или две таблети) биле ефикасни во споредба со плацебо ( $p=0,004-0,002$ ), а најголемата доза [две таблети] имала најголема стапка на одговор (50%), најнизок резултат на максимална VAS болка, најдолго време до интервентен лек и најнизок процент (%) пациенти на кои им бил потребен интервентен лек. Сите тие мерки значајно се разликувале од плацебо ( $p<0,05$ ).

## **5.2 Фармакокинетски особини**

### Апсорпција

И парацетамол и ибупрофен, лесно се апсорбираат од гастроинтестиналниот тракт, при што максималната концентрација во плазмата се јавува околу 10-60 минути по орална администрација. Стапката и апсорпцијата на парацетамол и ибупрофен од комбинираниот производ е малку одложена по администрација после јадење.

### Дистрибуција

Како и секој секој производ што содржи парацетамол, тој се дистрибуира во повеќето телесни ткива. Ибупрофен е високо врзан (90-99%) со плазма протеините.

### Метаболизам

Парацетамол интензивно се метаболизира во црниот дроб и се излачува во урината, главно како неактивни конјугати на глукуронид и сулфат. Помалку од 5% се излачува непроменет. Метаболитите на парацетамол вклучуваат мал хидроксилан интермедиерен производ кој има хепатотоксична активност. Овој активен интермедиер се детоксицира со конјугација со глутатион, меѓутоа, може да се акумулира по предозирање со парацетамол и ако не се лекува, има потенцијал да предизвика сериозно, па дури и неповратно оштетување на црниот дроб. Парацетамолот поинаку се метаболизира кај предвременно родени бебиња, новороденчиња и мали деца во споредба со возрасните, а сулфатниот конјугат е најзастапен.

Ибупрофен екстензивно се метаболизира во неактивни соединенија во црниот дроб, главно со глукуронизација.

Метаболичките патишта на парацетамол и ибупрофен се различни и не би требало да има интеракции со лековите кога метаболизмот на едниот влијае на метаболизмот на другиот. Официјалната студија

користејќи човечки ензими на црниот дроб за да ја испита таквата можност не успеала да пронајде потенцијална интеракција со лековите врз метаболичките патишта.

Во друга студија, ефектот на ибупрофен врз оксидативниот метаболизам на парацетамол бил оценет кај здрави доброволци кои биле гладни. Резултатите од студијата покажале дека ибупрофен не ја сменил количината на парацетамол подложен на оксидативен метаболизам, бидејќи количината на парацетамол и неговите метаболити (глутатион-, меркаптурат-, цистеин-, глукуронид- и сулфат-парацетамол) биле слични кога се администрирал сам, како парацетамол или со истовремена администрација на ибупрофен (како фиксна комбинација Maxigesic®) Оваа студија ги отстранува сите дополнителни хепатални ризици од хепатотоксичниот метаболит, NAPQI, од парацетамол ако се администрира со ибупрофен.

### Елиминација

Полуживотот на елиминација на парацетамол варира од околу 1 до 3 часа.

И неактивните метаболити и мала количина непроменет ибупрофен се излучуваат брзо и целосно преку бубрезите, при што 95% од администрираната доза се елиминира во урината во рок од четири часа по ингестијата. Полуживотот на елиминација на ибупрофен е околу 2 часа.

### Фармакокинетска врска

Специфична студија за испитување на можните ефекти на парацетамол врз плазма клиренсот на ибупрофен и обратно, не идентификувала никакви интеракции со лекови.

### **5.3 Предклинички податоци за безбедноста**

Токсиколошкиот безбедносен профил на ибупрофен и парацетамол е утврден во експерименти со животни. Нема нови предклинички податоци за релевантност кои се дополнителни на веќе презентираниите податоци во овој Збирен извештај за особините на производот.

Конвенционалните студии со користење на моментално прифатените стандарди за евалуација на токсичноста за репродукција и развој не се достапни.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ**

### **6.1 Листа на ексципиенси**

Пченкарен скроб  
Прежелатинизиран пченкарен скроб  
Микрокристална целулоза  
Кроскармелоза натриум  
Магнезиум стеарат  
Боја Opadry white OY-LS-58900 која содржи:

- НРМС 2910/Хипромелоза 15сР (Е464)
- Лактоза монохидрат
- Титан диоксид (Е171)
- Макрогол/PEG -4000
- Натриум цитрат дихидрат (Е331)
- Талк

### **6.2 Инкомпатибилност**

Не е применливо

### **6.3 Рок на употреба**

3 години

#### **6.4 Посебни услови за чување**

Да се чува под 30 °С. Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

#### **6.5 Природа и содржина на пакувањето**

Секое пакување содржи 10 филм-обложени таблети пакувани во 250 µm ПВЦ филм/алуминиум фолија од 25 µm блистери.

Не сите пакувања се наоѓаат на пазарот.

#### **6.6 Посебна претпазливост за одстранување и ракување**

Нема посебни барања.

Секоја неискористена количина на лекот треба да се одстрани во согласност со локалната регулатива.

### **7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

Амикус Фарма д.о.о.е.л  
бул. Партизански Одреди бр. 62 ламела Ц, мезанин бр. 3, влез 1  
1000 Скопје, Северна Македонија

### **8. БРОЈ(ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

### **9. БРОЈ(ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ**

### **10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**

Март, 2023 година

