ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

PARAFEN®/ ПАРАФЕН®, (200 mg+500 mg), филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 филм-обложена таблета содржи 200 mg ибупрофен и 500 mg парацетамол, помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

За привремено ублажување на блага до умерена болка поврзана со мигрена, главоболка, болки во грбот, менструална болка, дентална болка, ревматски и мускулни болки, болка при благ облик на артритис, симптоми на настинка и грип, болки во грлото и треска. Овој лек особено е погоден за болка која бара посилна аналгезија отколку при примена на ибупрофен или парацетамол поединечно.

Парафен® филм-обложените таблети се индицирани кај возрасни над 18 години.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Само за перорална и краткотрајна примена (не подолго од 3 дена).

Треба да се применува најниската ефективна доза во најкраток временски период потребен за ублажување на симптомите (видете дел 4.4). Пациентот треба да се консултира со лекар доколку симптомите перзистираат или се влошат или ако примената на лекот е потребна за повеќе од 3 дена.

Овој лек е за краткотрајна примена и не се препорачува да се употребува подолго од 3 дена.

Возрасни: Дозата за возрасни е една таблета до три пати дневно, со вода. Растојанието помеѓу дозите треба да е најмалку шест часа.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Ако примената на една таблета не е доволна за контрола на симптомите, максимум две таблети може да се земат до три пати на ден. Растојанието помеѓу дозите треба да е најмалку шест часа.
Не треба да се земат повеќе од шест таблети (3000 mg парацетамол, 1200 mg ибупрофен) во тек на 24 часа.

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

Постари лица: Не е потребна модификација на дозата (видете дел 4.4).

Постарите лица се изложени на зголемен ризик од сериозни последици на несаканите дејства. Ако примената на НСАИЛ е неопходна, треба да се користи најниската ефективна доза во најкраток временски период. Пациентот треба да се следи редовно поради гастроинтестинално крварење за време на терапијата со НСАИЛ.

Педијатриска популација
Лекот не е наменет за употреба кај деца и адолесценти под 18 години.

Начин на употреба
За перорална употреба.

4.3. Контраиндикации

Лекот е контраиндициран:
- Кај пациенти со позната хиперсензитивност на активните супстанции-ибупрофен, парацетамол или било која од помошните супстанции на лекот.
- Кај пациенти со историја за хиперсензитивни реакции (пример бронхоспазам, ангиоедем, астма, ринитис или уртикарија) поврзани со ацетилсалицилна киселина или други нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ).
- Кај пациенти со историја или постоечка гастроинтестинална улцерација/перфорација или крварење, вклучувајќи го и тоа поврзано со примена на НСАИЛ (видете дел 4.4).
- Кај пациенти со нарушувања во коагулацијата на крвта.
- Кај пациенти со тешка хепатална, ренална или срцева слабост (NYHA класа IV) (видете дел 4.4).
- При истовремена примена со други НСАИЛ, вклучувајќи и циклооксигеназа-2 (COX-2) селективни инхибитори и примена на ацетилсалицилна киселина во дози над 75 mg дневно – зголемен ризик од несакани дејства (видете дел 4.5).
- При истовремена примена со други лекови кои содржат парацетамол – зголемен ризик од сериозни несакани дејства (видете дел 4.5).
- Во последниот триместар од бременоста поради ризикот од предвремено затворање на ductus arteriosus со можна пулмонална хипертензија (видете дел 4.6).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
SHKUP
СКОПЈЕ

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Овој лек е наменет за краткотрајна употреба и не се препорачува да се употребува подолго од 3 дена.

Парацетамол
Се препорачува претпазливост при употреба на парацетамол кај пациенти со тешко ренално или тешко хепатално оштетување. Опасноста од предозирање со парацетамол е поголема кај пациентите со нециротично алкохолно хепатално заболување. Да не се зема со други лекови кои содржат парацетамол. Итна медицинска помош е потребна во случај на предозирање, дури и ако пациентот се чувствува добро, поради ризикот од задоцнето, сериозно хепатално оштетување (видете дел 4.9).

Случаи на метаболна ацидоза со висока анјонска празнина поради пироглутаминска ацидоза се пријавени кај пациенти со сериозни заболувања како што се тешко ренално оштетување, сепса или потхранетост и други извори на недостаток на глутатион (на пример, хроничен алкохолизам), кои биле третирани со парацетамол во терапевтски дози во тек на подолг временски период или комбинација на парацетамол и флуклоксацилин. Доколку постои сомневање на метаболна ацидоза со висока анјонска празнина поради пироглутаминска ацидоза, се препорачува итно прекинување на третманот со парацетамол и внимателно следење. Мерење на уринарниот 5-оксопролин може да биде корисно за да се идентификува пироглутаминска ацидоза како основна причина за метаболна ацидоза со висока анјонска празнина, кај пациенти со повеќе фактори на ризик.

Ибупрофен
Несаканите дејства може да се минимизираат со примена на најниската ефективна доза во најкраток временски период потребен за контрола на симптомите (видете дел 4.2 и подолу гастроинтестинален и кардиоваскуларен ризик) и примена на лекот со храна (видете дел 4.2).

Постари лица:
Постарите лица се со зголемена фрекфенција на несакани дејства на НСАИЛ, особено гастроинтестинално крварење и перфорација кои може да бидат фатални (видете дел 4.2).

Потребна е претпазливост кај пациентите со одредени состојби:

- *Респираторни нарушувања:*

Кај пациентите кои страдаат или се со историја за бронхијална астма или алергиско заболување, забележано е дека НСАИЛ прециптираат појава на бронхоспазам.

- *Кардиоваскуларно, ренално и хепатално оштетување:*

Примената на НСАИЛ може да предизвика дозно зависна редукција на создавање на простагландини и ренална слабост. Пациенти со зголемен ризик се оние со нарушена ренална функција, срцево нарушување, хепатална дисфункција, оние кои земаат диуретици и постарите лица. Кај овие пациенти потребно е мониторирање на

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА ДОНЕ РАШКОВИЌ SHKUP СКОПЈЕ

реналната функција. Третманот треба да се прекине кај пациентите кај кои се јавува тешка ренална слабост (видете дел 4.3).
Се препорачува намалување на дозата кај пациенти кои покажуваат знаци на влошување на хепаталната функција. Третманот треба да се прекине кај оние пациенти кај кои ќе се јави тешка хепатална слабост (видете дел 4.3).

Ренална тубуларна ацидоза и хипокалемија може да се појават по акутно предозирање и кај пациенти кои земаат ибупрофен во високи дози во тек на подолг временски период (обично подолг од 4 недели), вклучувајќи дози што ја надминуваат препорачаната дневна доза.

- *Кардиоваскуларни и цереброваскуларни дејства:*

Пријавени се случаи на Kounis синдром кај пациенти третирани со 200 mg ибупрофен/500 mg парацетамол. Kounis синдромот е дефиниран како кардиоваскуларни симптоми кои се јавуваат секундарно на алергиска или хиперсензитивна реакција поврзана со констрикција на коронарните артерии и потенцијално доведува до миокарден инфаркт.
Соодветно мониторирање и медицински совет е потребно кај пациентите со историја за хипертензија и/или блага до умерена конгестивна срцева слабост, бидејќи задршка на течности, и едем се пријавени при терапија со НСАИЛ.
Податоците од клиничките испитувања сугерираат дека примената на ибупрофен, особено во високи дози (2400 mg дневно), може да е поврзана со мало зголемување на ризикот од артериски тромботични настани (пример миокарден инфаркт или мозочен инсулт). Генерално, епидемиолошките студии не сугерираат дека примената на ибупрофен во мали дози (пример ≤ 1200 mg дневно) е поврзана со зголемен ризик од артериски тромботични настани.
Пациентите со неконтролирана хипертензија, конгестивна срцева слабост (NYHA II-III), утврдено исхемично срцево заболување, периферна артериска болест, и/или цереброваскуларна болест, со ибупрофен треба да се третираат само после внимателно разгледување и треба да се избегнуваат високи дози (2400 mg дневно). Слична проценка е потребна пред започнување на долготраен третман кај пациентите со ризик фактори за кардиоваскуларни настани (пример хипертензија, хиперлипидемија, дијабетес мелитус, пушење), особено ако се потребни високи дози на ибупрофен (2400 mg дневно).

- *Гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација:*

Гастроинтестинално крварење, улцерација и перфорација, кои може да бидат фатални, забележани се при примена на сите НСАИЛ, во било кое време од третманот, со или без предупредувачки симптоми или претходна историја за сериозни гастроинтестинални настани.
Ризикот од гастроинтестинално крварење, улцерација или перфорација е поголем со зголемување на дозата на НСАИЛ, кај пациенти со историја за улкус, особено искомплицирани со хеморагија или перфорација (видете дел 4.3) и кај постарите лица. Кај овие пациенти третманот треба да се започне со најмалата достапна доза. Комбинирана терапија со протективни препарати (пример со мисопростол или инхибитори на протонската пумпа) треба да се земе во предвид кај овие пациенти, и исто така кај пациентите кај кои е потребна истовремена терапија со мала доза на ацетилсалицилна киселина, или други лекови за кои е познато дека го зголемуваат гастроинтестиналниот ризик (видете подолу и дел 4.5).

Пациентите со историја за гастроинтестинална токсичност, особено постарите пациенти, треба да пријават било каков невообичаен абдоминален симптом (посебно гастроинтестинално крварење), особено на почеток од третманот.
Претпазливост е потребна кај пациентите кои истовремено примаат лекови кои може да го зголемат ризикот од улцерација или крварење, како што се перорални кортикостероиди, антикоагуланти како варфарин, селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин или антитромбоцитни лекови како ацетилсалицилна киселина (видете дел 4.5).
Во случај на појава на гастроинтестинално крварење или улцерација кај пациентите кои земаат лекови кои содржат ибупрофен, третманот треба да се прекине.
НСАИЛ треба внимателно да се применуваат кај пациентите со историја за гастроинтестинално заболување (улцеративен колитис, Crohn-ова болест), поради тоа што може да дојде до влошување (видете дел 4.8).

- *Системски еритематозен лупус и мешано заболување на сврзното ткиво:*

Кај пациентите со системски еритематозен лупус и мешано заболување на сврзното ткиво може да постои зголемен ризик од асептичен менингитис (видете дел 4.8).

- *Сериозни кожни несакани реакции:*

Сериозни кожни несакани реакции, вклучувајќи ексфолијативен дерматитис, еритема мултиформе, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми и акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, кои може да бидат животозагрозувачки или фатални, биле пријавени при употреба на ибупрофен (видете дел 4.8). Повеќето реакции се јавиле во тек на првиот месец од третманот.
Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на овие реакции, примената на ибупрофен треба веднаш да се прекине и да се земе во предвид алтернативен третман (според потребите).

- *Нарушен фертилитет кај жените:*

Употребата на овој лек може да го наруши фертилитетот кај жените и не се препорачува кај жени кои се обидуваат да забременат. Кај жените кои имаат потешкотии да забременат или кои се подложуваат на испитување за неплодност, треба да се земе во предвид прекинување на третманот со лекот.

- *Маскирање на симптомите на постоечките инфекции*

Овој лек може да ги маскира симптомите на инфекција, што може да доведе до одложено започнување со соодветен третман и со тоа да се влоши исходот на инфекцијата. Ова е забележано кај пневмонија стекната во вонболнички услови и бактериски компликации на варичела. Кога овој лек се применува за третман на треска или за ублажување на болка поврзана со инфекција, се препорачува следење на инфекцијата. Во вонболнички услови, пациентот треба да се консултира со лекар доколку симптомите продолжат или се влошат.

- *Ексципиенси*

Парафен® филм-обложените таблети содржат лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми во однос на неподносливост на галактоза, Lapp-лактоза дефицит или глукозо-галактозна малапсорпција не може да го употребуваат овој лек.
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по таблета, што значи суштински „без натриум“.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE • SHKUP • СКОПЈЕ

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Овој лек (како и секој друг лек кој содржи парацетамол) е контраиндициран во комбинација со друг лек кој содржи парацетамол – зголемен ризик од сериозни несакани дејства (видете дел 4.3).
Овој лек (како и секој друг лек кој содржи ибупрофен и НСАИЛ) е контраиндициран во комбинација со:

- Ацетилсалицилна киселина: Истовремена употреба на ибупрофен и ацетилсалицилна киселина генерално не се препорачува поради можното зголемување на несаканите дејства, освен ако не е препорачана примена на мали дози (не повеќе од 75 mg) од страна на лекар (видете дел 4.4).
  Експерименталните податоци укажуваат дека ибупрофен може компетитивно да го инхибира ефектот на мали дози на ацетилсалицилната киселина врз тромбоцитната агрегација, доколку се применува истовремено. Иако, постои несигурност во врска со екстраполацијата на овие податоци за клиничката состојба, не може да се исклучи можноста дека редовна, долготрајна примена на ибупрофен може да го намали кардиопротективниот ефект на ниски дози на ацетилсалицилна киселина. Не може да се смета на релевантни клинички ефекти при повремена примена на ибупрофен (видете дел 5.1).
- Други НСАИЛ, вклучувајќи и циклооксигеназа-2 селективни инхибитори, бидејќи може да се зголеми ризикот од појава на несакани дејства (видете дел 4.3).

Овој лек (како и секој друг лек кој содржи парацетамол), треба претпазливо да се применува во комбинација со:

- Холестирамин: Брзината на апсорпција на парацетамол е намалена од страна на холестирамин. Поради тоа, холестирамин не треба да се зема во тек на еден час од примената на парацетамол, доколку е потребна максимална аналгезија.
- Метоклопрамид и Домперидон: Апсорпцијата на парацетамол е зголемена од страна на метоклопрамид и домперидон. Како и да е, истовремената примена нема потреба да се избегнува.
- Варфарин: Антикоагулантниот ефект на варфарин и други кумарини може да се засили при пролонгирана редовна примена на парацетамол, со зголемување на ризикот од крварење; повремените дози немаат сигнификантно влијание.
- Претпазливост е потребна кога парацетамол се употребува истовремено со флуклоксацилин, бидејќи истовремената примена е поврзана со метаболна ацидоза со висока анјонска празнина, особено кај пациенти со фактори на ризик (видете дел 4.4).

Овој лек (како и секој друг лек кој содржи ибупрофен и НСАИЛ), треба претпазливо да се применува во комбинација со:

- Антикоагуланти: НСАИЛ може да го засилат ефектот на антикоагулантите, пример варфарин (видете дел 4.4).
- Антихипертензиви (АКЕ инхибитори и ангиотензин II антагонисти) и диуретици: НСАИЛ може да го намалат ефектот на овие лекови. Кај некои пациенти со нарушена ренална функција (пример дехидрирани пациенти

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ РАМАЛА • SHKUP • СКОПЈЕ

или постари пациенти со нарушена ренална функција), истовремената примена на АКЕ инхибитор или ангиотензин II антагонист и лекови кои ја инхибираат циклооксигеназата може да резултира со понатамошно влошување на реналната функција, вклучувајќи акутна ренална слабост, која е вообичаено реверзибилна. Овие интеракции треба да се земат во предвид кај пациенти кои истовремено примаат коксиб со АКЕ инхибитори или ангиотензин II антагонисти. Поради тоа, оваа комбинација треба внимателно да се употребува, особено кај постари лица. Пациентите треба соодветно да се хидрираат и треба да се земе во предвид следење на реналната функција по почетокот на истовремената терапија и периодично потоа. Диуретиците може да го зголемат ризикот од нефротоксичност на НСАИЛ.

- Антитромбоцитни лекови и селективни инхибитори на повторното превземање на серотонин: Зголемен ризик од гастроинтестинално крварење (видете дел 4.4).
- Кардијачни гликозиди: НСАИЛ може да ја влошат срцевата слабост, да ја намалат гломелуларната филтрациона рата и да го зголемат плазматското ниво на гликозиди.
- Циклоспорин: Зголемен ризик од нефротоксичност.
- Кортикостероиди: Зголемен ризик од гастроинтестинална улцерација или крварење (видете дел 4.4).
- Изонијазид: Токсичноста на парацетамол може да се зголеми со изинијазид.
- Литиум: Намалена елиминација на литиум.
- Лекови кои ги индуцираат хепаталните ензими: Лековите кои ги индуцираат или регулираат хепаталните микрозомални ензими (цитохром p-450 изоензимот 2E1), како што се антиконвулзивите (вклучувајќи фенитоин, барбитурати, карбамазепин) и алкохол, може да го зголемат хепатотоксичниот потенцијал на парацетамол.
- Метотрексат: Намалена елиминација на метотрексат.
- Мифепристон: НСАИЛ не треба да се применуватт во тек на 8-12 дена после примена на мифепристон, бидејќи примената на НСАИЛ може да го намали ефектот на мифепристон.
- Хинолонски антибиотици: Податоците кај животни укажуваат дека НСАИЛ може да го зголемат ризикот од конвулзии поврзани со хинолонските антибиотици. Пациентите кои земаат НСАИЛ и хинолони може да го зголемат ризикот од појава на конвулзии.
- Такролимус: Можен зголемен ризик од нефротоксичност, кога НСАИЛ се даваат заедно со такролимус.
- Зидовудин: Зголемен ризик од хематолошка токсичност кога НСАИЛ се применуваат со зидовудин. Постојат докази за зголемен ризик од хемартроза и хематом кај ХИВ (+) хемофиличари, кои истовремено се третираат со ибупрофен и зидовудин.

4.6. Употреба за време на бременост и доење

Бременост
Нема искуство за примена на овој лек кај луѓето во тек на бременост.

Парацетамол

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Епидемиолошките студии кај бремени жени не покажале штетни ефекти при примена на препорачани дози на парацетамол.
Бројните податоци за примена кај бремени жени не укажуваат на појава на малформации ниту пак на фето/неонатална токсичност. Епидемиолошките студии за невролошкиот развој на децата изложени на парацетамол in utero покажале неконзистентни резултати. Парацетамол, може да се употребува во период на бременост доколку тоа е клинички потребно, но треба да се употребува најмалата ефективна доза, во најкраток можен временски период и со најниска можна честота на употреба.

Ибупрофен
Инхибицијата на синтезата на простагландини може негативно да влијае на бременоста и/или ембрио/феталниот развој. Податоците од епидемиолошките студии укажуваат на зголемен ризик од спонтан абортус и на срцева малформација и гастрошиза по употреба на инхибитори на синтезата на простагландини во раната бременост. Апсолутниот ризик за кардиоваскуларни малформации беше зголемен за помалку од 1%, до приближно 1,5%. Се верува дека ризикот се зголемува со дозата и времетраењето на терапијата. Кај животните, примената на инхибитори на синтезата на простагландини резултирала со зголемување на пред- и пост-имплантациони загуби и ембрио/фетална смрт. Покрај тоа, забележана е зголемена инциденца на разни деформитети, вклучувајќи кардиоваскуларни, кај животните кај кои биле давани инхибитори на синтезата на простагландини во периодот на органогенеза.

Од 20-тата недела на бременоста па натаму, употребата на ибупрофен може да предизвика олигохидрамнион како резултат на фетална ренална дисфункција. Ова може да се појави кратко време по почеток на третманот и обично е реверзибилно по прекин на третманот. Покрај тоа, имало пријави за констрикција на ductus arteriosus по третман во вториот триместар, од кои повеќето се повлекле по прекин на третманот. Поради тоа, во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, ибупрофен не треба да се применува освен ако не е јасно потребно. Доколку ибупрофен се применува кај жени кои се обидуваат да забременат, или во текот на првиот и вториот триместар од бременоста, треба да се даде најниската доза во тек на најкраток можен временски период. Пренатално следење за олигохидрамнион и констрикција на ductus arteriosus треба да се земе предвид по изложеност на ибупрофен во тек на неколку дена од 20-тата гестациска недела па натаму. Ибупрофен треба да се прекине доколку се открие олигохидрамнион или констрикција на ductus arteriosus.

Во тек на третиот триместар од бременоста, сите инхибитори на синтезата на простагландини може да го изложат фетусот на:
- кардиопулмоналната токсичност (со предвремена констрикција/затворање на ductus arteriosus и пулмонална хипертензија);
- ренална дисфункција (видете погоре), што може да прогредира до ренална инсуфициенција со олигохидрамнион.

На крајот на бременоста, инхибиторите на синтезата на простагландини може да ги изложат мајката и новороденото на:
- можно продолжување на времето на крварење, антиагрегационен ефект кој може да се појави дури и при многу мали дози;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

- инхибиција на утериниte контракции, што може да резултира со одложено или пролонгирано породување.

Следствено, ибупрофен е контраиндициран во тек на третиот триместар од бременоста (видете дел 4.3).
Поради тоа, доколку е можно, треба да се избегнува примената на овој лек во првите шест месеци од бременоста, а неговата примена во последните три месеци од бременоста е контраиндицирана (видете дел 4.3).

Доење
Ибупрофен и неговите метаболити може да поминат во многу мали количини (0.0008% од дозата кај мајката) во мајчиното млеко. Не се познати штетни ефекти кај доенчињата.
Парацетамол се излачува во мајчиното млеко но не во клинички значајни количини. Достапните публицирани податоци не укажуваат на контраиндицирана примена во тек на доење.
Поради тоа, не е неопходно да се прекине доењето при краткотраен третман со препорачани дози на овој лек.

Фертилитет
Видете дел 4.4 во однос на фертилитет кај жените.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Несаканите дејства како вртоглавица, поспаност, замор и визуелни нарушувања се можни после примена на НСАИЛ. Во случај на појава, пациентите не треба да возат и не треба да ракуваат со машини.

4.8. Несакани дејства

Клиничките испитувања не укажуваат на појава на несакани дејства, други од оние кои се јавуваат при поединечна примена на ибупрофен или парацетамол.
Во следната табела се наведени несаканите дејства од податоците за фармаковигиланца, кај пациентите кои земале само ибупрофен или само парацетамол, при краткотрајна и долготрајна примена.

Органски систем	Фреквенција	Несакано дејство
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Многу ретки (≤1/10000)	Нарушувања на хематопоезата[1]
Нарушувања на имунолошкиот систем	Невообичаени (≥1/1000 до ≤1/100)	Хиперсензитивност со уртикарија и пруритус[2]
	Многу ретки (≤1/10000)	Тешки хиперсензитивни реакции. Симптомите може да вклучуваат:

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

		отекување на лицето, јазикот и грлото, диспнеја, тахикардија, хипотензија, (анафилакса, ангиоедем или тежок шок)[2]
Психијатриски нарушувања	Многу ретки (≤1/10000)	Конфузија, депресија и халуцинации.
Нарушувања на нервниот систем	Невообичаени (≥1/1000 до ≤1/100)	Главоболка и вртоглавица
	Ретки	Парестезија
	Многу ретки (≤1/10000)	Асептичен менингитис[4], оптички невритис и сомноленција.
Нарушувања на окото	Многу ретки (≤1/10000)	Визуелни нарушувања.
Нарушувања на увото и лабиринтот	Многу ретки (≤1/10000)	Тинитус и вертиго.
Срцеви нарушувања	Чести (≥1/100 до ≤1/10)	Едем
	Многу ретки (≤1/10000)	Срцева слабост
	Непозната	Kounis синдром
Васкуларни нарушувања	Многу ретки (≤1/10000)	Хипертензија[5]

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретки (≤1/10000)	Респираторна реактивност, вклучувајќи: астма, егзацербација на астма, бронхоспазам и диспнеја[2]
Гастроинтестинални нарушувања	Чести (≥1/100 до ≤1/10)	Абдоминална болка, повраќање, дијареја, диспепсија, гадење и абдоминален дискомфорт[6]
	Невообичаени (≥1/1000 до ≤1/100)	Пептичен улкус, гастроинтестинална перфорација или гастроинтестинално крварење, мелена, хематемеза[7], улцерации во устата, егзацербација на улцеративен колитис и Crohn-ова болест[8], гастритис, панкреатитис, флатуленција и констипација
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретко (≤1/10000)	Абнормална хепатална функција, хепатитис и жолтица[9]
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Чести (≥1/100 до ≤1/10)	Хиперхидроза
	Невообичаени (≥1/1000 до ≤1/100)	Различни видови на кожен исип[2]
	Многу ретки (≤1/10000)	Пријавени се случаи на сериозни кожни реакции. Сериозни кожни реакции, (вклучувајќи еритема мултиформе, ексфолијативен дерматитис, Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза)
	Непознато	Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза Фотосензитивни реакции
Нарушувања на	Непозната	Намален апетит

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА ВАРНАВЕ ВИЕ ГАЈЈСЈЕВИЋ СКОПЈЕ SHKUP СКОПЈЕ

метаболизмот и исхраната		Хипокалемија* Метаболна ацидоза со висока анјонска празнина[3]
Ренални и уринарни нарушувања	Многу ретки (≤1/10000)	Разни форми на нефротоксичност, вклучувајќи интерстициелен нефритис, нефротски синдром, и акутна и хронична ренална слабост[10]
	Непозната	Уретерична колика, дизурија Ренална тубуларна ацидоза*
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Многу ретки (≤1/10000)	Замор и слабост
Испитувања	Чести (≥1/100 до ≤1/10)	Зголемени вредности на аланин аминотрансфераза, зголемени вредности на гама глутамил трансфераза и абнормални тестови за хепаталната функција, при примена на парацетамол Зголемени вредности на креатинин и уреа во крвта
	Невообичаени (≥1/1,000 до ≤1/100)	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на алкална фосфатаза во крвта, зголемени вредности на креатинин фосфокиназа во крвта, зголемени вредности на креатинин во крвта, намалени вредности на хемоглобин и зголемен број на тромбоцитите

[1] Примерите вклучуваат агранулоцитоза, анемија, апластична анемија, хемолитичка анемија, леукопенија, неутропенија, панцитопенија и тромбоцитопенија.

Први знаци се: треска, болка во грлото, суперфицијални ранички во устата, симптоми слични на грип, тешка изнемоштеност, необјасниво крварење и појава на модрици и крварење од носот.

[2] Пријавени се хиперсензитивни реакции. Истите може да се состојат од (а) неспецифични алергиски реакции и анафилакса, (б) реакции одреспираторниот тракт како астма, влошување на астма, бронхоспазам или диспнеа, или (в) различни кожни реакции, како пруритус, уртикарија, ангиоедем и многу ретко, ексфолијативни и булозни дерматози (вклучувајќи епидермална некролиза и еритема мултиформе).

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • SHKUP • СКОПЈЕ

[3]Метаболна ацидоза со висока анјонска празнина: Случаи на метаболна ацидоза со висока анјонска празнина поради пироглутаминска ацидоза се забележани кај пациенти со фактори на ризик кои употребуваат парацетамол (видете дел 4.4). Пироглутаминска ацидоза може да се појави како последица на ниските нивоа на глутатион кај овие пациенти.
[4]Патогениот механизам на асептичниот менингитис предизвикан од лек не е разјаснет во целост. Сепак, достапните податоци за асептичен менингитис поврзан со НСАИЛ укажуваат на хиперсензитивна реакција (како резултат на поврзаност со употребата на лекот и исчезнување на симптомите по прекинување на лекот). Забележани се поединечни случаи на асептичен менингитис кај пациенти со постоечки автоимуни заболувања (како системски еритематозен лупус и мешано заболување на сврзното ткиво) за време на третманот со ибупрофен, со симптоми како: вкочанет врат, главоболка, гадење, повраќање, треска или дезоријентација (видете дел 4.4).
[5] Податоците од клиничките испитувања сугерираат дека примената на ибупрофен, особено во високи дози (2400 mg дневно) може да е поврзана со мало зголемување на ризикот од артериски тромботични настани (пример миокарден инфаркт или мозочен инсулт) (видете дел 4.4).
[6] Најчестите несакани дејства се од гастроинтестинална природа.
[7] Понекогаш фатални, особено кај постарите лица.
[8] Видете дел 4.4.
[9] При предозирање парацетамол може да предизвика акутна хепатална слабост, хепатална слабост, хепатална некроза и оштетување на хепарот (видете дел 4.9).
[10] Особено при долготрајна употреба, поврзана со зголемена вредности на уреа во серум и едем. Исто така вклучува и папиларна некроза.
*Ренална тубуларна ацидоза и хипокалемија се пријавени пост-маркетиншки обично по продолжена употреба на ибупрофен во повисоки дози од препорачаните.

Пријавување на несакани дејства
Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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

Парацетамол

Хепатално оштетување е можно кај возрасни кои земале 10 g (еквивалентно на 20 таблети) или повеќе парацетамол. Ингестија на 5 g (еквивалентно на 10 таблети) или повеќе парацетамол, може да доведе до хепатално оштетување кај пациенти кои имаат еден или повеќе од следниве ризик фактори:
а) Се на долготраен третман со карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, кантарион или други лекови кои ги индуцираат хепаталните ензими.
б) Редовно конзумираат алкохол во количини поголеми од препорачаните.

в) Постои веројатност за деплеција на глутатион пример нарушувања на исхраната, цистична фиброза, ХИВ инфекција, гладување, кахексија.
г) Пациенти кои земаат изонијазид.

Симптоми
Симптомите на предозирање со парацетамол во првите 24 часа вклучуваат бледило, гадење, повраќање, анорексија и абдоминална болка. Хепаталното оштетување може да биде видливо 12 до 48 часа од ингестијата, кога функционалните хепатални тестови стануваат абнормални. Може да се јават абнормалности во метаболизмот на глукоза и метаболна ацидоза. Кај потешко предозирање, хепаталната слабост може да прогредира до енцефалопатија, хеморагија, хипогликемија, церебрален едем и смрт. Акутна ренална слабост со акутна тубуларна некроза, силна болка во слабините, хематурија и протеинурија, може да се јават дури и во отсуство на тешко хепатално оштетување. Пријавени се срцеви аритмии и панкреатитис.
Кај сериозно труење, може да се јави метаболна ацидоза и продолжување на протромбинското време/INR, веројатно како резултат на интерференција со дејството на циркулирачките коагулациони фактори.
Може да се појави акутна ренална слабост и хепатално оштетување.

Продолжена употреба со дози повисоки од препорачаните може да резултира со тешка хипокалемија и ренална тубуларна ацидоза. Симптомите може да вклучуваат намалено ниво на свест и општа слабост (видете дел 4.4 и дел 4.8).

Третман
При предозирање со парацетамол, неопходен е итен третман. И покрај отсуството на сигнификантни рани симптоми, пациентите треба да се упатат во болница заради итна медицинска помош. Симптомите може да бидат ограничени на гадење или повраќање и може да не ја рефлектираат тежината на предозирањето или ризикот од органско оштетување. Третманот треба да е во согласност со утврдените упатства.
Третман со активен јаглен е можен во тек на еден час од предозирањето. Плазма концентрациите на парацетамол треба да се мерат по 4 часа од ингестијата или подоцна (концентрациите мерени порано се несигурни).
Третман со N-ацетилцистеин може да се примени до 24 часа по ингестијата на парацетамол, меѓутоа максимален протективен ефект се постигнува до 8 часа по ингестијата. Ефективноста на антидотот нагло опаѓа после овој период.
Ако е потребно, на пациентот може да му биде интравенски администритран N-ацетилцистеин, во согласност со утврдениот распоред на дозирање. Ако повраќањето не е проблем, метионин перорално применет може да е погодна алтернатива за одалечени области, надвор од болници.
Пациентите со сериозни хепатални оштетувања, после 24 часа од ингестијата, треба да се третираат во согласност со утврдените водичи.

Ибупрофен

Кај деца, ингестија на повеќе од 400 mg/kg ибупрофен може да предизвика симптоми. Кај возрасни, дозно-зависниот ефект е помалку јасен.
Полуживотот при предозирање е 1.5 – 3 часа.

Симптоми

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

Кај повеќето пациенти кои ингестирале клинички значајни количини на НСАИЛ се јавува гадење, повраќање, епигастрична болка, или поретко дијареја. Исто така, можна е појава на тинитус, главоболка и гастроинтестинално крварење. Кај посериозно труење, видлива е токсичност на централниот нервен систем, манифестирана како поспаност, повремено ексцитација и дезоријентација или кома. Понекогаш кај пациентите можна е појава на конвулзии. Кај сериозно труење, може да се јави метаболна ацидоза и продолжување на протромбинското време/INR, веројатно како резултат на интерференција со дејството на циркулирачките коагулациони фактори. Акутна ренална слабост и хепатално оштетување може да се јават доколку постои коинциденција на дехидратација. Кај астматичари можна е егзацербација на астмата.

Третман
Третманот е симптоматски и супортивен и вклучува одржување на проодност на дишните патишта и мониторирање на срцевите и виталните знаци, се додека не се стабилизираат. Може да се земе во предвид перорална примена на медицински јаглен, во тек на 1 час од ингестијата на потенцијално токсична количина. Ако конвулзиите се почести или продолжени, треба да се третираат со интравенска примена на диазепам или лоразепам. Кај астма, треба да се дадат бронходилататори.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Мускулно-скелетен систем, антиинфламаторни и антиревматски лекови, нестероиди, деривати на пропионска киселина. Комбинации на ибупрофен.
АТС код: M01AE51

Фармаколошките дејства на ибупрофен и парацетамол се разликуваат во однос на местото и механизмот на дејство. Овие комплементарни начини на дејство се синергистички, што резултира со поголема антиноцицепција и антипireза отколку поединечната активност.
Ибупрофен е НСАИЛ кој во вообичаените инфламаторни модели кај животните, својата ефикасност ја покажува преку инхибиција на синтезата на простагландини. Простагландините ги сензибилизираат ноцицептивните аферентни нервни завршетоци на медијаторите како што е брадикининот. Ибупрофен, поради тоа, аналгетскиот ефект го остварува преку периферна инхибиција на циклооксигеназа-2 (COX-2) изоензимот со последователна редукција на сензибилизацијата на ноцицептивните нервни завршетоци. Исто така, забележано е дека ибупорофен ја инхибира индуцираната леукоцитна миграција во инфламираните подрачја. Ибупрофенот има изразено дејство во 'рбетниот мозок, кое делумно се должи на инхибиција на COX. Антипиретското дејство на ибупрофен е предизвикано преку централна инхибиција на простагландините во хипоталамусот. Ибупрофен реверзибилно ја инхибира тромбоцитната агрегација. Кај луѓето, ибупрофен ја намалува инфламаторната болка, отокот и треската.
Експериментални податоци укажуваат на тоа дека ибупрофенот може да го инхибира ефектот на мала доза на ацетилсалицилна киселина врз тромбоцитната агрегација, кога се применуваат истовремено. Во една студија, кога единечна доза

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

од 400 mg ибупрофен била земена во тек на 8 часа пред или во тек на 30 минути после примена на ацетилсалицилна киселина (81mg) со брзо ослободување, било забележано намалување на ефектот на ацетилсалицилна киселина врз формирањето на тромбоксан или тромбоцитната агрегација. Сепак, ограничувањата на овие податоци и несигурноста во врска со екстраполацијата на ex vivo податоците за клиничката состојба имплицираат дека не може да се донесат цврсти заклучоци за редовната употреба на ибупрофен, и не се смета дека е веројатен клинички релевантен ефект при повремена употреба на ибупрофен (видете дел 4.5).

Точниот механизам на дејство на парацетамол се уште не е целосно дефиниран, но сепак, постои значителен доказ за поддржување на хипотезата за централен антиноцицептивен ефект. Различни биохемиски студии укажуваат на инхибиција на централната COX-2 активност. Парацетамол, исто така, може да ја стимулира активноста на десцедентните патишта на 5-хидрокситриптамин (серотонин) кои го инхибираат ноцицептивниот пренос на сигнали во 'рбетниот мозок. Постојат докази кои укажуваат дека парацетамолот е многу слаб инхибитор на периферни COX-1 и COX-2 изоензими.

Клиничката ефикасност на ибупрофен и парацетамол е докажана при болка, како главоболка, забоболка и дисменореја и треска; понатаму ефикасноста е докажана кај пациенти со болка и треска поврзани со настинка и грип и при болки во грлото, мускулна болка или повреди на мекото ткиво и болки во грбот. Овој лек е особено погоден кога е потребно да се постигне поголемо ублажување на болката, отколу што може да се постигне со поединечна примена на 400 mg ибупрофен или 1000 mg парацетамол, и за побрзо ублажување на болката отколку со ибупрофен.

Рандомизирани, двојно-слепо плацебо контролирани студии биле спроведени со оваа комбинација, користејќи модел на акутна постоперативна дентална болка. Студиите покажале дека:

- Лекот обезбедува поефикасно ублажување на болката, отколку 1000 mg парацетамол ($p<0.0001$) и 400 mg ибупрофен ($p<0.05$), што е клинички и статистички значајно.
- Времетраењето на аналгезијата на овој лек било сигнификантно подолго (8.4 часа) во споредба со 500 mg парацетамол (4 часа, $p <0.0001$) или 1000 mg (5.2 часа, $p <0.0001$).
- Глобалната оцена на лекот од страна на субјектите покажала висок степен на задоволство со 88.0%, оценувајќи го лекот како "добар", "многу добар" или "одличен" во ублажување на болката. Фиксната комбинација била значително подобра отколу 200 mg ибупрофен, 500 mg парацетамол и 1000 mg парацетамол ($p <0.0001$ во сите случаи).

Дозата од една таблета од овој производ обезбедува поефикасно ублажување на болката од комбинацијата на парацетамол 1000 mg/кодеин фосфат 30 mg ($p=0.0001$) и се покажало дека не е инфериорна во однос на комбинацијата на ибупрофен 400 mg/кодеин фосфат 25,6 mg.

Лекот има брз почеток на дејство, со потврдено забележливо ублажување на болката постигнато во просек за 15.6 минути (доза од 1 таблета) или 18.3 минути (доза од 2 таблети), што е побрзо отколку со 200 mg ибупрофен (30.1 минути, $p<0.0001$), 400 mg ибупрофен (23.8 минути, $p=0.0001$) и 500 mg парацетамол (23.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА НА РЕПУБЛИКА СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА • AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE • SHKUP • СКОПЈЕ

минути, p=0.0001). Заначајно ублажување на болката со лекот било постигнато во просек за 39.3 минути (доза од 1 таблета) или 44.6 минути (доза од 2 таблети), што било сигнификантно побрзо отколку со 200 mg ибупрофен (80.0 минути, p<0.0001), 400 mg ибупрофен (70.5 минути, p=0.0001), 500 mg парацетамол (50.4 минути, p=0.0001) и 1000 mg парацетамол (45.6 минути, p<0.05).

Други рандомизирани, двојно-слепо плацебо контролирани студии биле спроведени со оваа комбинација, користејќи модел на акутна постоперативна дентална болка. Студиите покажале дека:

- Лекот обезбедува поефикасно ублажување на болката, отколку 1000 mg парацетамол (p<0.0001) и 400 mg ибупрофен (p<0.05).
- Времетраењето на аналгезијата на овој лек било сигнификантно подолго (9.1 часа) во споредба со 500 mg парацетамол (4 часа) или 1000 mg (5.2 часа).
- Глобалната оцена на лекот од страна на субјектите покажала висок степен на задоволство со 93.2%, оценувајќи го лекот како "добар", "многу добар" или "одличен" во ублажување на болката. Фиксната комбинација била значително подобра отколу 1000 mg парацетамол (p <0.0001).

Друга рандомизирана, двојно-слепо контролирана студија била спроведена со лекот во третман на хронична болка на коленото. Студијата покажала дека:

- Лекот обезбедува поефикасно ублажување на болката, отколку 1000 mg парацетамол во краткотраен третман (p<0.01) и долготраен третман (p<0.01).
- Глобалната оцена на лекот од страна на субјектите покажала висок степен на задоволство со 60.2%, оценувајќи го лекот како "добар" или "одличен" во долготраен третман на болно колено. Лекот бил значително подобар отколу 1000 mg парацетамол (p <0.001).

Овој производ обезбедува поефикасно ублажување на болката од комбинацијата на парацетамол 1000 mg/кодеин фосфат 30 mg (p <0.0001) и од комбинацијата на ибупрофен 400 mg/кодеин фосфат 25,6 mg (p=0.0001).

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Ибупрофенот добро се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт и екстензивно се врзува за плазматските протеини. Ибупрофенот дифундира во синовијалната течност. Плазма нивоата на ибупрофен се детектираат после 5 минути, со максимални плазма концентрации кои се постигнуваат во рок од 1-2 часа по ингестијата, на празен стомак. Кога лекот бил земен со храна, максималните плазма нивоа биле пониски и со мало задоцнување во просек од 25 минути, но целокупниот степен на апсорпција бил еквивалентен.

Биотрансформација

Ибупрофен се метаболизира во црниот дроб во два главни метаболити, со примарна екскреција преку бубрезите, или како такви или како главни конјугати, заедно со незначителна количина на непроменет ибупрофен. Екскреција преку бубрезите е брза и целосна. Полуживотот на елиминација е околу 2 часа.

Во ограничени студии, ибупрофенот се појавува во мајчиното млеко во многу мали концентрации.

Не биле забележани значајни разлики во фармакокинетскиот профил на ибупрофен кај постарите лица.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • SHKUP • СКОПЈЕ

Парацетамол брзо се апсорбира од гастроинтестиналниот тракт. При вообичаените терапевтски концентрации врзувањето за плазматските протеини е занемарливо, и е дозно-зависно. Плазматските нивоа на парацетамол се детектираат после 5 минути со максимални плазматски концентрации кои се постигнуваат во рок од 0.5-0.67 часа по ингестијата на празен стомак. Кога лекот бил земен со храна, максималните плазматски нивоа на парацетамол биле пониски и со мало задоцнување во просек од 55 минути, но целокупниот степен на апсорпција бил еквивалентен.
Парацетамол се метаболизира во црниот дроб и се излачува во урината, главно, како глукуронид и сулфат конјугати, со околу 10% како глутатион конјугати. Помалку од 5% се излачува како непроменет парацетамол. Полуживотот на елиминација е околу 3 часа.
Минорен хидроксилиран метаболит, кој вообичаено се создава во многу мали количини преку оксидазите во црниот дроб и се детоксифицира преку конјугација со хепаталниот глутатион, може да се акумулира при предозирање со парацетамол и да предизвика оштетување на црниот дроб.
Не биле забележани значајни разлики во фармакокинетскиот профил на парацетамол кај постарите лица.

Биорасположивоста и фармакокинетските профили на ибупрофен и парацетамол не се менуваат кога се земат во комбинација, како единечна или повеќекратна доза.
Овој лек е формулиран со користење на технологија која ги ослободува и ибупрофенот и парацетамол истовремено, така што активните состојки даваат комбиниран ефект.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста

Токсиколошкиот безбедносен профил на ибупрофен и парацетамол е утврден преку експерименти со животни и големо клиничко искуство кај луѓето. Нема нови претклинички податоци од значење за препишувачот, кои се дополнителни на податоците презентирани во овој Збирен извештај за особините на лекот.

Конвенционалните студии кои ги користат моментално прифатените стандарди за проценка на репродуктивна токсичност и развој не се достапни.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Пченкарен скроб, лактоза монохидрат, повидон, микрокристална целулоза, коповидон, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натриум, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат.
Филм обвивка: хипромелоза, титан диоксид, талк, макрогол.

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години во оригинално пакување.
Да не се употребува после истекот на рокот на употреба.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

6.4 Начин на чување
Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.
ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето
Кутија со 10 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 1 x 10)/кутија).
Кутија со 20 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 2 x 10)/кутија).

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали
Посебни мерки не се потребни.
Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. С. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
Кутија со 10 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 1 x 10)/кутија); 11-2280/2

Кутија со 20 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 2 x 10)/кутија); 11-2279/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ
Кутија со 20 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 2 x 10)/кутија); 25.07.2012

Кутија со 10 филм-обложени таблети од (200 mg+500 mg) (блистер 1 x 10)/кутија); 25.09.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јули 2025