**SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

**1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA**

BlokMAX Duo

200 mg/500 mg,

film tablete

*ibuprofen/paracetamol*

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 200 mg ibuprofena i 500 mg paracetamola.

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Film tablete.

Bijele do skoro bijele, izdužene, bikonveksne film tablete sa dvostrukim kružnim znakom sa jedne strane.

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1. Terapijske indikacije**

Lijek se koristi za kratkotrajnu terapiju blagog do umjerenog bola povezanog sa migrenom, glavobolјom, bolom u leđima, menstrualnim bolom, zubobolјom, reumatskim i mišićnim bolom, bolom kod blažeg oblika artritisa, simptomima prehlade i gripa, bolom u grlu ili povišenom tjelesnom temperaturom.

Ovaj lijek je posebno pogodan u terapiji bola koji zahtjeva jaču analgeziju nego sam ibuprofen ili paracetamol.

Lijek BlokMAX Duo je namijenjen za odrasle starije od 18 godina.

**4.2. Doziranje i način primjene**

Doziranje

Samo za kratkotrajnu primjenu.

Za ublažavanje simptoma potrebno je koristiti najnižu efektivnu dozu najkraće moguće vrijeme (pogledati dio 4.4).

Pacijent treba da se posavjetuje sa svojim ljekarom ako simptomi traju ili se pogoršaju ili ako je potrebno liječenje duže od 3 dana.

**Odrasli:** Jedna tableta do tri puta na dan, sa dovolјnom količinom vode. Razmak između doza mora biti najmanje šest sati.

Ukoliko ne dođe do ublažavanja simptoma nakon uzimanja jedne tablete, mogu se uzeti najviše dvije tablete, tri puta na dan. Razmak između doza mora biti najmanje šest sati.

Ne preporučuje se primjena više od 6 tableta (3000 mg paracetamola i 1200 mg ibuprofena) tokom 24 sata.

Neželјena djelovanja se mogu minimizirati primjenom najniže efektivne doze za ublažavanje simptoma u najkraćem vremenskom periodu (pogledati dio 4.4).

Da bi se minimizirala neželјena djelovanja, preporučuje se upotreba lijeka BlokMAX Duo sa hranom.

**Stariji pacijenti**: nije potrebno prilagođavanje doze (pogledati dio 4.4).

Kod starijih pacijenata postoji veći rizik od ozbiljnih posljedica neželјenih dejstava. Ako je neophodna upotreba NSAIL, potrebno je koristiti najnižu efektivnu dozu, najkraći mogući period potreban za kontrolu simptoma. Za vrijeme terapije NSAIL potrebno je redovno pratiti stanje pacijenata zbog moguće pojave gastrointestinalnog krvarenja.

*Pedijatrijska populacija*

Ne smije se upotreblјavati kod djece mlađe od 18 godina.

Način primjene:

Za oralnu primjenu.

**4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetlјivost na ibuprofen, paracetamol ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

- Kod pacijenata koji u anamnezi imaju reakcije preosjetlјivosti (npr. bronhospazam, angioedem, astma, rinitis ili urtikariju) povezane sa uzimanjem acetilsalicilne kiseline ili drugih nestreoidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL).

- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacije, povezane sa ranijim NSAIL terapijama.

- Aktivni peptični ulkus/krvarenje ili peptični ulkus/krvarenje u anamnezi (dvije ili više različitih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja).

- Kod pacijenata sa poremećajima koagulacije.

- Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre, bubrega ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV) (pogledati dio 4.4).

- Istovremena primjena drugih NSAIL uklјučujući i selektivne COX 2 inhibitore i acetilsalicilnu kiselinu u dozi višoj od 75 mg dnevno – povećava rizik za nastanak neželјenih dejstava (pogledati dio 4.5).

- Istovremena primjena sa drugim lijekovima koji sadrže paracetamol – povećan rizik za nastanak ozbiljnih neželјenih dejstava (pogledati dio 4.5).

- Tokom posljednjeg trimestra trudnoće zbog rizika od preranog zatvaranja fetalnog *ductus arteriosus*-a sa mogućom plućnom hipertenzijom (pogledati dio 4.6).

**4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Rizik od predoziranja paracetamolom je veći kod pacijenata sa alkoholnim obolјenjem jetre bez simptome ciroze. U slučaju uzimanja prevelike doze, odmah kontaktirajte ljekara, čak i ako se pacijent dobro osjeća, zbog rizika od odloženog, ozbilјnog oštećenja funkcije jetre.

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anjonskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutationa (npr. hronični alkoholizam), kao i kod onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Neželјena djelovanja se mogu minimizirati upotrebom najniže efektivne doze tokom najkraćeg mogućeg perioda koji je potreban za kontrolu simptoma (pogledati dio 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike u nastavku teksta) i uzimanjem lijeka sa hranom (pogledati dio 4.2).

*Starije osobe:*

Starije osobe imaju povećanu učestalost pojave neželјenih reakcija na NSAIL, posebno gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (pogledati dio 4.2).

Oprez je potreban kod pacijenata sa posebnim stanjima:

* *Respiratorni poremećaji*

Kod pacijenta sa aktivnom bronhijalnom astmom ili koji imaju bronhijalnu astmu u anamnezi, zabilježani su slučajeve iznenadnih bronhospazama nakon terapije sa NSAIL.

* *Kardiovaskularno oštećenje i oštećenje funkcije bubrega i jetre:*

Primjena NSAIL može izazavati dozno zavisno smanjenje sinteze prostaglanidina i ubrzati pojavu insuficijencije bubrega. Pacijenti sa povišenim rizikom od ove reakcije su pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega, oštećenjem srčane funkcije, oštećenom funkcijom jetre, pacijenti koji uzimaju diuretike i stariji pacijenti. Kod ovih pacijenata treba da se prati bubrežna funkcija (pogledati dio 4.3).

* *Kardiovaskularni i cerebrovaskularni efekti:*

Potreban je odgovarajući monitoring i medicinski savjet za liječenje pacijenata sa povišenim krvnim pritiskom ili blagom do umjerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi, s obzirom da su zadržavanje tečnosti i edem prijavlјeni u vezi sa NSAIL terapijom.

Klinička ispitivanja pokazuju da primjena ibuprofena, posebno u visokim dozama (2400 mg dnevno) može biti povezana sa blago povećanim rizikom od arterijskih tromboemboličkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). U cjelini, epidemiološke studije ne navode da su male doze ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg dnevno) povezane sa povećanim rizikom od arterijskih tromboemboličkih događaja.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), dijagnostikovanom ishemijom srca, perifernom arterijskom bolesti, i/ili cerebrovaskularnom bolesti se mogu liječiti ibuprofenom samo nakon pažlјivog razmatranja i primjenu visokih doza (2400 mg/dan) treba izbjegavati.

Primjenu lijeka takođe treba pažlјivo razmotriti prije početka dugotrajne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), posebno ukoliko su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

* *Gastrointestinalno krvarenje, ulceracije i perforacije:*

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koji mogu biti fatalni, prijavlјeni su sa primjenom NSAIL u bilo kom trenutku liječenja, sa ili bez simptoma upozorenja ili ozbilјnih gastrointestinalnih stanja u anamnezi.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije je veći sa povećanjem doza NSAIL, kod pacijenata sa istorijom peptičnog ulkusa, posebno sa komplikacijama krvarenja ili perforacijom (pogledati dio 4.3), kao i kod starijih osoba. Ovi pacijenti bi trebalo da započnu liječenje najmanjom raspoloživom dozom. Kod ovih pacijenata, a takođe i kod pacijenata koji zahtjevaju istovremenu primjenu niskih doza acetilsalicilne kiseline ili drugih lijekova koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik treba razmotriti kombinovanu terapiju protektivnim lijekovima (npr. misopristol ili inhibitori protonske pumpe) (pogledati dio 4.5).

Pacijenti sa istorijom gastrointestinalne toksičnosti, posebno starije osobe, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalno krvarenje), posebno u početnim fazama liječenja.

Savetuje se oprez pacijentima koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu povećati rizik od ulceracije ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili antitrombotici kao što je acetilsalicilna kiselina (pogledati dio 4.5).

Kada dođe do pojave gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije kod pacijenata koji uzimaju ibuprofen, terapiju treba prekinuti. NSAIL treba pažlјivo davati pacijentima sa istorijom gastrointestinalnih obolјenja (ulcerozni kolitis, Kronova bolest) jer može doći do njihovog pogoršanja (pogledati dio 4.8).

* *Sistemski eritematozni lupus (SLE) i mješovita obolјenja vezivnog tkiva:*

Pacijenti sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) kao i pacijenti sa mješovitim obolјenjem vezivnog tkiva imaju povećani rizik od aseptičnog meningitisa (pogledati dio 4.8).

* *Teške kožne reakcije:*

Teške kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uklјučujući eksfolijativni dermatitis, Steven-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavlјene su veoma rijetko u vezi sa upotrebom NSAIL (pogledati dio 4.8). Izgleda da su pacijenti pod najvećim rizikom od pojave tih reakcija u ranoj fazi liječenja, početak ovakve reakcije u većem broju slučajeva se javlјa tokom prvog mjeseca liječenja. Akutna generalizovana egzematozna pustuloza (AGEP) je prijavljena u vezi sa korištenjem proizvoda koji sadrže ibuprofen. Primjenu ovog lijeka treba odmah prekinuti ukoliko dođe do pojave kožnog osipa, mukoznih lezija ili bilo kog drugog znaka preosjetlјivosti.

* *Pogoršanje plodnosti kod žena:*

Upotreba ovog lijeka može uticati na plodnost žena pa se zato ne preporučuje upotreba kod žena koje planiraju trudnoću. Kod žena koje imaju poteškoće da zatrudne ili koje su na pretragama zbog neplodnost, treba razmotriti obustavu primjene ovog lijeka.

* *Prikrivanje simptoma postojećih infekcija*

Lijek BlokMAX Duo može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je opaženo kod vanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih sa varičelama. Kada se lijek BlokMAX Duo primjenjuje za snižavanje povišene tjelesne temperature ili bolova povezanih sa infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim okruženjima, pacijent bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

**4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži paracetamol) je kontraindikovan u kombinaciji sa drugim lijekovima koji sadrže paracetamol - povećan rizik za nastanak ozbilјnih neželјenih dejstava (pogledati dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) je kontraindikovan u kombinaciji sa:

• Acetilsalicilnom kiselinom: istovremena primjena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog povećanog potencijala od pojave neželјenih dejstava.

• Drugim NSAIL uklјučujući i selektivne COX-2 inhibitore, zbog povećanog rizika za nastanak neželјenih dejstava (pogledati dio 4.3).

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži parаcetamol) treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa:

* Hloramfenikolom: može doći do povećanja koncentracija hloramfenikola u plazmi.
* Flukloksacilinom: Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istovremeno uzimanje tih lijekova povezano sa metaboličkom acidozom s povišenim anjonskim procjepom, posebno kod pacijenata kod kojih su prisutni faktori rizika (pogledati dio 4.4).
* Holestiraminom: holestiramin smanjuje brzinu resorpcije paracetamola. Zbog toga, ako je potrebna maksimalna analgezija, holestiramin ne treba uzimati u toku sat vremena od uzimanja lijeka.
* Metoklopramidom i domperidonom: metokloramid i domperidon povećavaju resorpciju paracetamola. Međutim, ne mora se izbjegavati istovremena upotreba ovih lijekova.
* Varfarinom: produženom redovnom upotrebom paracetamola se može pojačati antikoagulaciono dejstvo varfarina i drugih kumarinskih derivata sa povećanim rizikom od krvarenja; povremena upotreba nema značajno dejstvo.

Ovaj lijek (kao i bilo koji drugi lijek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) treba koristiti sa oprezom u kombinaciji sa:

* Antikoagulansima: NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, npr. varfarin (pogledati dio 4.4).
* Antihipertenzivima: NSAIL mogu smanjiti efekte ovih lijekova.
* Antiagregacionim lijekovima i selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od pojave gastrointestinalnog krvarenja (pogledati dio 4.4).
* Acetilsalicilnom kiselinom: Eksperimentalni podaci navode da ibuprofen može kompetitivno da inhibira dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se primjenjuju istovremeno. Iako postoje neizvjesnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku situaciju, ne može se isklјučiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Nema klinički relevantnog efekta koji se smatra vjerovatnim kod povremene upotrebe ibuprofena (pogledati dio 5.1).
* Kardiotoničnim glikozidima: NSAIL mogu pogoršati srčanu insuficijenciju, smanjiti brzinu glomerularne filtracije i povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
* Ciklosporinom: povećan tizik od nefrotoksičnosti.
* Kortikosteroidima: povećan rizik od pojave gastrointestinalnog ulkusa ili krvarenja (pogledati dio 4.4)
* Diureticima: smanjen efekat diuretika. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL.
* Litijumom: smanjena eliminacija litijuma.
* Metotreksatom: smanjena elininacija metotreksata.
* Mifepristonom: NSAIL ne treba koristiti 8-12 dana nakon uzimanja mifepristona, jer NSAIL može da umanji dejstvo mifepristona.
* Hinolonskim antibioticima: podaci na životinjama navode da NSAIL mogu da povećaju rizik od konvulzija koji su povezane sa primjenom hinolonskih antibiotika. Pacijenti koji uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati povećan rizik od nastanka konvulzija.
* Takrolimusom: mogući povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL primjenjuju istovremeno sa takrolimusom.
* Zidovudinom:povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL daju istovremeno sa zidovudinom. Postoji dokaz za povećan rizik od nastanka hemartroze i hematoma kod HIV (+) osoba sa hemofilijom koji primaju istovremenu terapiju zidovudinom i ibuprofenom.

**4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Trudnoća

Nema iskustva o primjeni ovog lijeka kod trudnica.

Kongenitalne abnormalnosti su prijavlјene u vezi sa primjenom lijekova iz grupe NSAIL kod lјudi; međutim, imaju nisku učestalost i izgleda da ne prate nikakav utvrđen obrazac. U pogledu poznatih uticaja NSAIL na razvoju fetalnog kardiovaskularnog sistema (rizik od prevremenog zatvaranja ductus arteriosus-a), upotreba u posljednjem trimestru je kontraindikovana. Početak porođaja može biti odložen i trajanje produženo uz povećanu tendenciju krvarenja i kod majke i djeteta (pogledati dio 4.3). NSAIL se ne smiju koristiti tokom prva dva trimestra trudnoće ili tokom porođaja, osim ako potencijalna korist za pacijenta ne prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Epidemiološke studije o neurorazvoju kod dece izložene paracetamolu in utero pokazuju neuvjerljive rezultate.

*Prema tome, ako je moguće, treba izbjegavati upotrebu ovog lijeka u prvih šest mjeseci trudnoće, a njegova upotreba je kontraindikovana u posljednja tri mjeseca trudnoće (pogledati dio 4.3).*

Dojenje

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu u veoma malim količinama (0,0008% od doze majke) proći u majčino mlijeko. Nema štetnih efekata na odojče.

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini. Prema dostupnim objavlјenim podacima vezanim za paracetamol, dojenje nije kontraindikovano.

*Zbog toga nije neophodno prekidati dojenje za kratkotrajno liječenje preporučenom dozom ovog lijeka.*

Fertilitet:

Pogledati dio 4.4 koji se odnose na plodnost žena.

**4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravlјanja vozilima i rada na mašinama**

Neželјena djelovanja kao što su vrtoglavica, pospanost, zamor i poremećaji vida su mogući nakon uzimanja lijekova iz grupe NSAIL. Pacijenti kod kojih se jave ova neželјena djelovanja ne treba da upravlјaju vozilom ili da rukuju mašinama.

**4.8. Neželјena djelovanja**

Klinička ispitivanja fiksne kombinacije ibuprofen/paracetamol nisu ukazala na druga neželјena djelovanja osim onih koja su utvrđena za ibuprofen i paracetamol kada se primjenjuju pojedinačno.

U tabeli u nastavku teksta su navedena neželјena djelovanja na osnovu podataka o farmakovigilanci, koja su se javlјala kod pacijenata koji su uzimali samo ibuprofen ili samo paracetamol zasebno, kratkoročno ili dugoročno.

Učestalost neželјenih dejstava je definisana na sljedeći način: veoma česta (≥1/10), česta (≥1/100 do <1/10), povremena (≥1/1000 do <1/100), rijetka (≥1/10000 do <1/1000), veoma rijetka (<1/10000) i nepoznata učestalost (ne može se procjeniti na osnovu raspoloživih podataka).

U svakoj grupi prema učestalosti, neželјena djelovanja su navedena prema opadajućem stepenu težine.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Poremećaji krvi i limfnog sistema** | Veoma rijetko | Poremećaji hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija).  Prvi znaci su: povišena tjelesna temperatura, bol u grlu, površinski ulceri usta, simptomi slični gripu, teška iscrplјenost, neobjašnjivo krvarenje i pojava modrica, krvarenje iz nosa nepoznate etiologije. |
| **Poremećaji imunog sistema** | Veoma rijetko | Reakcije preosjetlјivosti kao što su nespecifične reakcije preosjetlјivosti i anafilaktičke reakcije.  Teške reakcije preosjetlјivosti.  Simptomi mogu biti: otok lica, jezika i larinksa, nedostatak vazduha, tahikardija, hipotenzija, (anafilaktička reakcija, angioedem ili vaskularni ili životno ugrožavajući šok). |
| **Psihijatrijski poremećaji** | Veoma rijetko | Konfuzija, depresija i halucinacije. |
| **Poremećaji nervnog sistema** | Povremeno | Glavobolјa i vrtoglavica. |
| Veoma rijetko | Parestezija, optički neuritis i somnolencija. Prijavlјeni su izolovani slučajevi aseptičnog meningitisa kod pacijenata koji imaju autoimune poremećaje (kao što su sistemski lupus eritematosus i mješovita bolest vezivnog tkiva) tokom terapije ibuprofenom, praćeni simptomima kao što su ukočenost vrata, glavobolјa, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura ili dezorijentacija (pogledati dio 4.4). |
| **Poremećaji oka** | Veoma rijetko | Poremećaj vida. |
| **Poremećaji uha i labirinta** | Veoma rijetko | Tinitus i vertigo. |
| **Vaskularni poremećaji** | Veoma rijetko | Nakon primjene NSAIL-a zabilježena je pojava edema, visokog krvnog pritiska i srčane insuficijencije.  Klinička ispitivanja pokazuju da upotreba ibuprofena, posebno u visokim dozama (2.400 mg/dan), može biti povezana sa niskim povećanim rizikom od arterijskih tromboembolijskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (pogledati dio 4.4) |
| **Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji** | Veoma rijetko | Reaktivnost disajnih puteva uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i nedostatak vazduha. |
| **Gastrointestinalni poremećaji** | Često | Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina, nelagodnost u stomaku, povraćanje. |
| Povremeno | Flatulencija i konstipacija.  Gastrointestinalni ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje koje se manifestuje kao melena ili hematemeza, ponekad sa smrtnim ishodom posebno kod starijih (pogledati dio 4.4).  Ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Kronova bolest nakon primjene lijeka (pogledati dio 4.4).  Gastritis i pankreatitis su prijavlјeni manje učestalo. |
| **Hepatobilijarni poremećaji** | Veoma rijetko | Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica. Kod predoziranja paracetamolom mogu se javiti akutna insuficijencija jetre, insuficijencija jetre, nekroza jetre i oštećenje funkcije jetre (pogledati dio 4.9). |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | Povremeno | Različiti osipi na koži, uklјučujući pruritus i urtikariju.  Angioedem i otok lica. |
| Veoma rijetko | Hiperhidroza, purpura.  Eksfolijativna dermatoza.  Bulozne reakcije uklјučujući multiformni eritem, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu.  Veoma rijetki slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija |
|  | Nepoznato | Reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom).  Akutna generalizovana egzematozna pustuloza (AGEP).  Fotosenzitivne reakcije. |
| **Poremećaji bubrega i urinarnog sistema** | Veoma rijetko | Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uklјučujući intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i akutnu ili hroničnu bubrežnu insuficijenciju. |
| **Opšti poremećaji i reakcije na mestu primjene** | Veoma rijetko | Zamor i osjećaj slabosti. |
| **Ispitivanja** | Često | Povećanje vrijednosti alanin aminotransferaze, povećanje aktivnosti gama glutamiltransferaze i izmjenjeni parametri pokazatelja funkcije jetre nakon primjene paracetamola.  Povećanje koncentracije kreatinina i uree u krvi. |
| Povremeno | Povećanje vrijednosti aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, smanjenje koncentracije hemoglobina, a povećanje broja trombocita. |

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

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

Proces prijavljivanja sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBiH. Prijava se može dostaviti:

* posredstvom softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
* posredstvom odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet stranici Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBiH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovića bb, Banja Luka ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

**4.9. Predoziranje**

**Paracetamol**

Oštećenje jetre je moguće kod odraslih koji uzmu 10 g (ekvivalentno 20 tableta) ili više paracetamola. Gutanje 5 g (ekvivalentno 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako pacijent ima jedan ili više faktora rizika koji su navedeni u nastavku teksta:

a) ako je na dugotrajnoj terapiji: karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, kantarionom ili drugim lijekovima koji indukuju enzime jetre,

b) ako redovno konzumira alkohol u količinama većim od dozvolјenih,

c) ako postoji vjerovatnoća da ima manjak glutationa, npr. zbog poremećaja u ishrani, cistične fibroze, HIV infekcije, gladovanja, kaheksije.

**Simptomi predoziranja**

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata uklјučuju: blijedilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bol u stomaku. Oštećenje jetre može postati očigledno 12 do 48 časova nakon ingestije, kada dođe do poremećaja vrijednosti dobijenih testovima funkcije jetre. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Kod teških trovanja, insuficijencija jetre može se razviti do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutna bubrežna insuficijencija sa akutnom tubularnom nekrozom, na koju ukazuje snažan bol u krstima, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i u odsustvu teških bubrežnih oštećenja. Prijavlјeni su slučajevi srčane aritmije i pankreatitisa.

**Liječenje predoziranja**

Trenutno liječenje je od suštinskog značaja upravlјanja predoziranja paracetamolom. Uprkos tome što nema značajnih ranih simptoma, pacijente treba odmah odvesti u bolnicu radi hitne medicinske pažnje. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu ili povraćanje i na taj način mogu da ne ukažu na ozbilјnost predoziranja ili na rizik od oštećenja organa.

Liječenje treba da je u skladu sa utvrđenim smjernicama za liječenje predoziranja.

Ako se predoziranje dogodilo unutar sat vremena, treba razmotriti terapiju aktivnim uglјem. Određivanje koncetracije paracetamola u plazmi treba provesti nakon 4 ili više sati od predoziranja (koncentracije izmjerene ranije su nepouzdane).

Terapija N-acetilcisteinom može se koristiti do 24 časa nakon predoziranje paracetamola, ali se maksimalni zaštitni efekat postiže do 8 časova nakon predoziranja. Efektivnost antidota naglo opada nakon ovog perioda.

Ukoliko je potrebno, N-acetilcistein se može primijeniti intravenski, u skladu sa utvrđenim rasporedom doziranja. Ukoliko pacijent ne povraća, i znatno je udalјen od bolnice, odgovarajuća zamjena može biti oralna primjena metionina.

Liječenje pacijenata sa ozbilјnom bubrežnom disfunkcijom, kod kojih je prošlo više od 24 časa nakon predoziranja paracetamolom, treba sprovesti u skladu sa odgovarajućim smjernicama.

**Ibuprofen**

**Simptomi predoziranja**

Većina pacijenata koji su uzeli klinički značajne količine NSAIL neće imati teže reakcije od mučnine, povraćanja, epigastričnog bola ili, rijetko, dijarejе. Takođe se mogu javiti i tinitus, glavobolјa i gastrointestinalno krvarenje. Kod ozbilјnijih trovanja, toksičnost se ogleda djelovanjem na centralni nervni sistem, manifestujući se kao pospanost, povremeno uzbuđenje i dezorijentacija ili koma. Povremeno može doći do razvoja konvulzije. Kod ozbilјnih trovanja može doći do metaboličke acidoze, a protrombinsko vreme/INR može biti produženo, najverovatnije zbog interferencije sa dejstvom cirkulišućih faktora koagulacije.

Kod dehidriranih pacijenata može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre. Kod astmatičara, moguće je pogoršanje astme.

**Liječenje predoziranja**

Liječenje treba da bude simptomatsko i suportivno i treba da uklјuči održavanje prohodnosti disajnih puteva, praćenje srčanog rada i vitalnih znakova dok stanje pacijenta ne postane stabilno. Potrebno je razmisliti o oralnoj primjeni aktivnog uglјa ukoliko se pacijent obrati ljekaru u roku od 1 sata od gutanja potencijalno toksične količine. U slučaju čestih ili produženih konvulzija, treba da se primjeni terapija intravenskim diazepamom ili lorazepamom.

U slučaju astme dati bronhodilatatore.

**5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

**5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** Paracetamol, kombinacije koje isklјučuju psiholeptike

ATC šifra: N02BE51

Farmakološko dejstvo ibuprofena i paracetamola se razlikuje prema mjestu i načinu djelovanja. Ovi komplementarni načini djelovanja su takođe sinergistički što dovodi do većeg antinociceptivnog i antipiretičkog djelovanja, nego što je dejstvo pojedinačnih lijekova.

Ibuprofen je lijek iz grupe NSAIL čija je učinkovitost inhibicije sinteze prostaglandine potvrđena na modelima sa životinjama koje imaju inflamaciju. Prostangladinini čine nociceptivne aferentne nervne završetke osjetlјivim na medijatore kao što je bradikinin. Ibuprofen dovodi do analgetskog efekta tako što dolazi do periferne inhibicije cikloksigenaza-2 (COX-2) izoenzima sa posljedičnim smanjenjem senzibilizacije nociceptivnih nervnih završetaka. Takođe je pokazano da ibuprofen inhibira migraciju indukovanih leukocita na mjesta inflamacije. Ibuprofen ima značajan učinak na kičmenu moždinu, djelimično zbog sposobnosti inhibicije aktivnosti COX. Antipiretičko dejstvo ibuprofena je posljedica centralne inhibicije sinteze prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Kod lјudi, ibuprofen smanjuje bol urokovan inflamacijom, otok i povišenu tjelesnu temperaturu.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati efekat niskih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se istovremeno doziraju. Neke farmakodinamske studije su pokazale da je došlo do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita kada je jednokratna doza od 400 mg ibuprofena uzeta u roku od 8 sati prije ili u roku od 30 minuta nakon uzimanja tableta acetilsalicilne kiseline sa trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoje neizvjesnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka u kliničku situaciju, ne može se isklјučiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Smatra se da pri povremenoj primjeni ibuprofena klinički relevantno dejstvo nije vjerovatno (pogledati dio 4.5).

Tačan mehanizam djelovanja paracetamola još uvijek nije u potpunosti definisan, ali postoje značajni dokazi koji podržavaju hipotezu centralnog antinociceptivnog efekta. Rezultati različitih biohemijskih testova ukazuju na inhibiciju centralne COX-2 enzimske aktivnosti. Paracetamol takođe može stimulisati aktivnost opadajućih 5-hidroksitriptamin (serotonin) puteva koji inhibiraju prenos nociceptivnih signala u kičmenoj moždini. Studije pokazuju da je paracetamol veoma slab inhibitor perifernih COX-1 i COX-2 izoenzima.

Klinička efikasnost ibuprofena i paracetamola je pokazana kod bola koji je povezan sa glavobolјom, zubobolјom, dismenorejom, kao i povišenom tjelesnom temperaturom; štaviše, efikasnost je pokazana kod pacijenata sa bolom i povišenom tjelesnom temperaturom koji su u vezi sa prehladom i gripom, i bolom u grlu, bolom u mišićima ili povredama mekih tkiva i bolom u leđima.

Ovaj lijek je naročito pogodan u terapiji bola koji zahtjeva jače olakšanje bola nego kada se primjenjuju zasebno ibuprofen od 400 mg ili paracetamol od 1000 mg ili kao analgetik da bi olakšao bol brže od ibuprofena.

Klinička efikasnost

**Rezime kliničkih podataka nakon primjene 2 tablete**

Randomizirane, dvostruko slijepe, placebom kontrolisane studije su izvedene sa kombinacijom pomoću modela akutnog postoperativnog dentalnog bola. Studije su pokazale sljedeće:

• Ovaj lijek obezbjeđuje mnogo efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg (p <0,0001) i

ibuprofena 400 mg (p <0,05) što je klinički i statistički značajno.

Ovaj lijek ima brz početak djelovanja sa “potvrđenim analgetskim efektom” koji se postiže za oko18,3 minuta. Početak djelovanja je značajno brži od ibuprofena 400 mg (23,8 minuta, p=0,0015). “Jači analgetski efekt” se kod ovog lijeka postiže za oko 44,6 minuta, što je značajno brže od ibuprofena 400 mg (70,5 minuta, p <0,0001 ).

• Trajanje analgetskog efekta je značajno duže kod ovog lijeka (9,1 sat) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata) ili 1000 mg (5 sati).

• Globalna ocjena studija lijekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovolјstva sa 93,2% od ispitanika koji su ocjenili proizvod kao „dobar“, „vrlo dobar“ ili „odličan“ u postizanju ublažavanja bolova. Lijek sa fiksnom kombinacijom ima znatno bolјi efekat od paracetamola 1000 mg (p <0,0001).

Randomizovana, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana studija je izvedena sa ovim lijekom koji je korišćen za liječenje hroničnog bola u kolenu. Studija je pokazala:

• Lijek omogućava efikasnije oslobađanje od bolova nego 1000 mg paracetamola u kratkoročnoj terapiji (p <0,01) i dugoročnoj terapiji (p <0,01).

• Globalna ocjena proizvoda od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovolјstva sa 60,2% od ispitanika koji su ocjenili proizvod kao "dobar" ili "odličan" kod dugoročnog tretmana bola u kolenu. Proizvod ima znatno bolјi efekat od paracetamola 1000 mg (p <0,001).

**5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

**Ibuprofen**

Resorpcija

Ibuprofen se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Ibuprofen iz ovog lijeka je detektovan u plazmi nakon 5 minuta, a maksimalna koncentracija u plazmi postignuta je u roku od 1-2 sata nakon uzimanja na prazan želudac. Nakon uzimanja sa hranom, maksimalna koncentracija ibuprofena u plazmi su bila niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 25 minuta, ali je ukupni stepen resorpcije bio ekvivalentan.

Distribucija

Ibuprofen se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tečnost.

Metabolizam

Ibuprofen se metaboliše u jetri do dva velika metabolita koji se najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, bilo slobodni ili u konjugiranom obliku, zajedno sa zanemarlјivom količinom nepromjenjenog ibuprofena.

Eliminacija

Ekskrecija putem bubrega je i brza i potpuna. Poluvrijeme eliminacije je oko 2 sata. U ograničenom broju studija, ibuprofen se pojavlјuje u majčinom mlijeku u veoma malim koncentracijama.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena kod starijih osoba.

**Paracetamol**

Resorpcija

Paracetamol se brzo resorbuje iz gastrointestinalnog trakta.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je zanemarlјivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je dozno zavisno. Nakon uzimanja ovog lijeka, paracetamol je u plazmi detektovan nakon 5 minuta sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom u roku od 0,5- 0,67 sati posle uzimanja na prazan stomak. Nakon uzimanja sa hranom maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi je bila niža i postignuta je kasnije za medijan vremena od 55 minuta, ali je ukupan obim resorpcije ekvivalentan.

Metabolizam

Paracetamol se metaboliše u jetri.

Manje hidroksiliranih metabolita, koji se obično proizvode u veoma malim količinama kombinovanim procesom oksidacije u jetri i detoksikuju se procesom konjugacije sa glutationom iz jetre, mogu da se akumuliraju nakon predoziranja paracetamolom i da izazove oštećenje jetre.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih osoba.

Eliminacija

Paracetamol se izlučuje urinom, uglavnom kao glukuronid i sulfatni konjugati, pri čemu je oko 10% u obliku glutation konjugata. Manje od 5% se izlučuje kao nepromjenjeni paracetamol. Poluvrijeme eliminacije je oko 3 sata.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola uzetih u ovom lijeku nisu promjenjeni u odnosu na to kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili ponovlјena doza.

**5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka**

Toksikološki bezbjednosni profil ibuprofena i paracetamola je utvrđen u eksperimentima na životinjama i iz velikog kliničkog iskustva na lјudima. Nema novih pretkliničkih podataka od značaja za ljekare koji propisuju lijek koji bi bili dopuna već navedenim podacima u ovom Sažetku karakteristika lijeka.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Tabletno jezgro:*

Skrob, kukuruzni

Povidon

Kroskarmeloza-natrijum

Celuloza, mikrokristalna

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni

Glicerol-dibehenat

*Obloga tablete:*

Opadry White

Polivinil-alkohol, delimično hidrolizovan

Talk

Titan-dioksid

Glicerol-monokaprilokaprat

Natrijum-laurilsulfat

**6.2. Inkompatibilnost**

Nije primjenlјivo.

**6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

**6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju**

Lijek treba čuvati na temperaturi do 30⁰.

**6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje: Blister od bijele PVC/PVDC/aluminijumske čvrste folije. Svaki blister sadrži 10 film tableta.

Spolјašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 film tableta (1 blister) ili 20 film tableta (2 blistera) i Uputstvo za pacijenta.

**6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)**

Nema posebnih zahteva.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

* 1. **Režim izdavanja**

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

**7. PROIZVOĐAČ**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Proizvođač gotovog lijeka**

ALKALOID AD Skopje

Bul. Aleksandar Makedonski br. 12

1000 Skopje, Republika Severna Makedonija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

ALKALOID d.o.o Sarajevo

Isevića sokak 6, Sarajevo

Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

BlokMAX Duo, 200 mg + 500 mg, film tableta, 10 film tableta: 04-07.3-1-12414/19 od 24.06.2021

BlokMAX Duo, 200 mg + 500 mg, film tableta, 20 film tableta: 04-07.3-1-12415/19 od 24.06.2021

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

Avgust, 2023.