

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

LEKOFUSIN 200 mg/500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg ibuprofena in 500 mg paracetamola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Filmsko obložene tablete so bele do sivobeke, ovalne oblike, velikosti 19,7 mm x 9,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno lajšanje blage do zmerne bolečine, povezane z migreno, glavobolom, bolečinami v križu, menstrualnimi bolečinami, zobobolom, revmatskimi in mišičnimi bolečinami, simptomi prehlada in gripe, bolečim grlom in zniževanje zvišane telesne temperature. To zdravilo je še posebej primerno za bolečino, ki zahteva močnejšo analgezijo kot ibuprofen ali paracetamol samostojno.

Zdravilo LEKOFUSIN se uporablja pri odraslih, starih najmanj 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za kratkotrajno uporabo.

Bolnik naj se posvetuje z zdravnikom, če se znaki bolezni ne izboljšajo ali se poslabšajo, ali če je jemanje zdravila potrebno več kot 3 dni.

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka za lajšanje simptomov, najkrajši možni čas zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Odrasli: 1 tableta do 3-krat na dan z vodo. Razmik med posameznimi odmerki naj bo najmanj 6 ur.

Če posamezni odmerki ene tablete niso dovolj za nadzorovanje simptomov, lahko bolnik vzame največ 2 tableti do 3-krat na dan. Razmik med posameznimi odmerki naj bo najmanj 6 ur.

Največji odmerek je 6 tablet (1200 mg ibuprofena, 3000 mg paracetamola) v roku 24 ur.

Starejši: Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Starejši imajo večje tveganje za pojav resnih posledic neželenih učinkov. Če je potrebno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi učinkovinami (NSAID), je priporočljiva uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka najkrajši možni čas. Med zdravljenjem z NSAID je potrebno bolnika redno spremljati glede krvavitev v prebavilih.

Pediatrična populacija

Ni za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Način jemanja

Peroralna uporaba.

Za zmanjšanje neželenih učinkov priporočamo jemanje zdravila LEKOFUSIN skupaj s hrano.

4.3 Kontraindikacije

To zdravilo je kontraindicirano pri:

- bolnikov z znano preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikov z anamnezo preobčutljivostnih reakcij (npr. bronhospazem, angioedem, astma, rinitis ali urtikarija) na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila;
- bolnikov z aktivnimi peptičnimi razjedami/krvavitami ali anamnezo ponavljajočih s peptičnih razjed/krvavitev (dve ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve ali več);
- bolnikov z obstoječimi gastrointestinalnimi razjedami/perforacijami ali krvavitvami, ali anamnezo teh, vključno s tistimi, ki so povezani z NSAID (glejte poglavje 4.4);
- bolnikov z motnjami koagulacije;
- bolnikov s hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic, ali hudim srčnim popuščanjem (razred IV po NYHA) (glejte poglavje 4.4);
- sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vsebujejo NSAID, vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze 2 (COX-2) in odmerki acetilsalicilne kisline nad 75 mg dnevno – povečano tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.5);
- sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol – povečano tveganje za resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5);
- zadnjem trimesečju nosečnosti zaradi tveganja za prezgodnje zaprtje fetalnega arterioznega duktusa z možnostjo pljučne hipertenzije (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Paracetamol:

Nevarnost prevelikega odmerjanja paracetamola je večja pri bolnikih z alkoholno boleznijo brez ciroze jeter. V primeru prevelikega odmerjanja se je treba nemudoma obrniti na zdravnika, čeprav se bolnik počuti dobro, saj obstaja nevarnost zapoznelih resnih poškodb jeter.

Ibuprofen:

Možnost za pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka najkrajši možen čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2 in opis prebavnih in srčno-žilnih tveganj spodaj) in tako, da bolniki odmerek vzamejo s hrano (glejte poglavje 4.2).

Starejši:

Pri starejših bolnikih so neželeni učinki pri NSAID pogostejši, še zlasti krvavitve in perforacije prebavil, ki se lahko končajo s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.2).

Pri bolnikih z določenimi bolezenskimi stanji je potrebna previdnost.

- *Bolezni dihal:*

Pri bolnikih z bronhialno astmo ali alergijskimi boleznimi oziroma anamnezo teh stanj so pri NSAID poročali o možni sprožitvi bronhospazmov.

- *Okvara srčno-žilnega sistema, ledvic ali jeter:*

Dajanje NSAID lahko povzroči od odmerka odvisno zmanjšanje nastajanja prostaglandinov in sproži ledvično okvaro. Najbolj ogroženi bolniki so tisti, ki imajo okvarjeno delovanje ledvic, srčno okvaro, jetrno disfunkcijo, jemljejo diuretičke ali so starejši. Pri teh bolnikih je treba nadzorovati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

- *Srčno-žilni in možgansko-žilni učinki:*

Za bolnike z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmernega kongestivnega srčnega popuščanja je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje, saj so v povezavi z zdravljenjem z NSAID poročali o zadrževanju tekočine v telesu in edemih.

Podatki iz kliničnih preizkušanj kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap). V celoti epidemiološke študije ne kažejo povečanega tveganja za arterijske trombotične dogodke pri uporabi majhnih odmerkov ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg na dan).

Bolnike z neurejeno hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II–III po NYHA), dokazano ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo je dovoljeno zdraviti z ibuprofenom šele po natančnem premisleku; velikim odmerkom (2400 mg/dan) se je treba izogibati. Skrben premislek je potreben tudi pred uvedbo dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. s hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, kajenjem), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

- *Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih:*

Pri vseh NSAID so bile opisane krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih, tudi s smrtnim izidom, ki se lahko pojavijo kadar koli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali brez njih oz. z anamnezo resnih učinkov na prebavilih ali brez nje.

Tveganje za pojav krvavitev, razjed ali perforacij v prebavilih je večje pri uporabi večjih odmerkov nesteroidnih protivnetnih zdravil, pri bolnikih z anamnezo razjede, še posebej, če je ta povezana z zapleti, kot so krvavitve ali perforacija (glejte poglavje 4.3), in pri starejših. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Pri teh bolnikih in bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil, mora zdravnik razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi zdravili (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, ki imajo v anamnezi neželene učinke v prebavilih, še posebej starejši, morajo zdravnika obvestiti o pojavu vseh neobičajnih simptomov v trebuhu (predvsem o krvavitvah v prebavilih), še posebej v začetnem obdobju zdravljenja.

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za pojav razjed ali krvavitev, npr. peroralni kortikosteroidi, antikoagulant, kot je varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki se zdravi z zdravilom, v katerem je ibuprofen, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih,

je treba zdravljenje preiniti.

Pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) je treba nesteroidna protivnetna zdravila uporabljati previdno, saj se ta stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

- *SLE in mešana bolezen vezivnega tkiva:*

Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in mešanoboleznijo vezivnega tkiva je lahko povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).

- *Dermatološki učinki:*

Med uporabo NSAID so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, nekaterih s smrtnim izidom, med njimi o eksfoliativnemu dermatitisu, Stevens-Johnsonovemu sindromu in toksični epidermalni nekrolizi (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja; večinoma se pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Bolnikom je treba naročiti, naj prenehajo jemati ibuprofen ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, poškodb sluznice ali drugih znakov preobčutljivosti.

- *Vpliv na žensko plodnost:*

Glejte poglavje 4.6.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

To zdravilo (kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo paracetamol), je kontraindicirano v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol – povečano tveganje za resne neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

To zdravilo (kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo ibuprofen in NSAID), je kontraindicirano v kombinaciji z:

- acetilsalicilno kislino: Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline v splošnem ni priporočena zaradi možnosti za povečanje neželenih učinkov;
- drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze 2, saj lahko povečajo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

To zdravilo (kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo paracetamol) morate v kombinaciji z naslednjimi zdravili uporabljati previdno:

- Kloramfenikol: Povečana plazemska koncentracija kloramfenikola.
- Holestiramin: Hitrost absorpcije paracetamola je zaradi holestramina zmanjšana. Zato holestiramina ni primerno jemati do eno uro pred jemanjem tega zdravila ali po njem, če želite doseči največji analgetični učinek.
- Metoklopramid in domperidon: Metoklopramid in domperidon povečata absorpcijo paracetamola. Vendar pa se sočasni uporabi ni treba izogibati.
- Varfarin: Dolgotrajna redna uporaba paracetamola lahko poveča antikoagulacijski učinek varfarina in drugih kumarinov, zato se poveča tudi tveganje za krvavitve. Občasni odmerki nimajo pomembnega učinka.

To zdravilo (kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo ibuprofen in NSAID) morate v kombinaciji z naslednjimi zdravili uporabljati previdno:

- Antikoagulant: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).
- Antihipertenzivi (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in diuretiki: NSAID lahko zmanjšajo

učinke teh zdravil. Pri nekaterih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasno dajanje zaviralca ACE ali antagonistov angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, do morebitne akutne ledvične odpovedi, ki je navadno reverzibilna. Te interakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki jemljejo NSAID skupaj z zaviralci ACE ali antagonisti angiotenzina II. Zato je to kombinacijo treba dajati previdno, zlasti pri starejših. Bolniki morajo biti zadostno hidrirani, razmisliti pa je treba tudi o spremljanju delovanja ledvic po začetku sočasnega dajanja zdravil in v rednih razmikih zatem. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.

- Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): Večje tveganje za pojav krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Acetilsalicilna kislina: Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline kompetitivno zavira učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav ni gotovo, v kolikšni meri je te podatke mogoče ekstrapolirati na klinično prakso, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardioprotektivni učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Med občasno uporabo ibuprofena ni pričakovati klinično pomembnega vpliva (glejte poglavje 5.1).
- Srčni glikozidi: NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo GFR in zvišajo ravni glikozidov v plazmi.
- Ciklosporin: Povečano tveganje za nefrotoksičnost.
- Kortikosteroidi: Večje tveganje za pojav razjed in krvavitev v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Diuretiki: Zmanjšan diuretični učinek. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.
- Litij: Zmanjšano izločanje litija.
- Metotreksat: Zmanjšano izločanje metotreksata.
- Mifepriston: NSAID se ne smejo uporabljati 8–12 dni po dajanju mifepristona, saj lahko NSAID zmanjšajo učinek mifepristona.
- Kinolonski antibiotiki: Podatki pri živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, povezane s kinolonskimi antibiotiki. Bolniki, ki prejemajo NSAID in kinolone, imajo lahko večje tveganje za pojav konvulzij.
- Takrolimus: Tveganje za nefrotoksične učinke se poveča, če bolniki prejemajo NSAID s takrolimusom.
- Zidovudin: Povečano tveganje za hematološko toksičnost, če se NSAID dajejo z zidovudinom. Obstajajo dokazi o povečanem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV-pozitivnih hemofilikih, ki sočasno dobivajo zidovudin in ibuprofen.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri ljudeh ni izkušenj z uporabo filmsko obloženih tablet ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg med nosečnostjo.

Zaradi prisotnosti ibuprofena:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki iz epidemioloških študij kažejo, da se pri uporabi zaviralca sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti poveča tveganje za splav, pojav srčnih malformacij in gastroskize. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije je bilo povečano z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in s trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je zaradi uporabe zaviralca sinteze prostaglandinov povečala stopnja predimplantacijskih in postimplantacijskih izgub ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so prejemale zaviralec sinteze prostaglandinov med obdobjem organogeneze, poročali tudi o povečani incidenci različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi.

V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se ibuprofena ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če

ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali ženska v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa mora trajati čim krajši čas.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsak zaviralec sinteze prostaglandinov povzroči pri plodu:

- toksičnost za srce in pljuča (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo);
- ledvično okvaro, ki lahko napreduje do odpovedi ledvic z oligohidramnio;

pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti pa:

- možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi celo pri zelo majhnih odmerkih;
- zavrtje krčenja maternice, s posledično zakasnelim ali podaljšanim porodom.

Zato so filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirane.

Zaradi prisotnosti paracetamola:

Na voljo je velika količina podatkov, ki kažejo, da paracetamol pri nosečnicah ne povzroča malformacij in ni toksičen za plod/norovojenčka. Epidemiološke študije o nevrološkem razvoju otrok, ki so bili *in utero* izpostavljeni paracetamolu, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol med nosečnostjo lahko uporablja, vendar pa se mora uporabljati v najmanjšem učinkovitem odmerku najkrajši možni čas in čim manj pogosto.

Dojenje

Po peroralnem dajanju se paracetamol v majhnih količinah izloča v materino mleko. Ni poročil o neželenih učinkih na dojenčke. Zato paracetamol lahko uporabljate med dojenjem.

Ibuprofen in njegovi presnovki prehajajo v materino mleko v zelo nizki koncentraciji. Kot previdnostni ukrep se je treba izogibati dajanju ibuprofena doječim ženskam.

Plodnost

Uporaba tega zdravila lahko vpliva na žensko plodnost in ni priporočena ženskam, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali ki opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju dajanja zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo LEKOFUSIN ima blag učinek na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Po jemanju NSAID so mogoči neželeni učinki, kot so omotičnost, zaspanost, utrujenost in motnje vida. Bolniki, ki imajo take neželene učinke, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja z ibuprofenom/paracetamolom niso pokazala drugih neželenih učinkov, razen tistih, ki so že znani za ibuprofen oziroma paracetamol.

Preglednica neželenih učinkov

Naslednja preglednica prikazuje neželene učinke iz podatkov o farmakovigilanci, ki so jih imeli bolniki, ki so kratko- ali dolgoročno jemali ibuprofen ali paracetamol. Neželeni učinki, povezani z ibuprofenom ali paracetamolom, so navedeni spodaj in so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnost je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči

resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	Motnje hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija in trombocitopenija). Prvi znaki so lahko zvišana telesna temperatura, vnetje žrela, površinske razjede v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, nepojasnjene krvavitve, podplutbe in krvavitve iz nosu.
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah ¹ . Te so lahko nespecifične alergijske reakcije in anafilaksa. Hude preobčutljivostne reakcije. Med simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ali hud šok).
Psihiatrične motnje	Zelo redki	Zmedenost, depresija in halucinacije.
Bolezni živčevja	Občasni	Glavobol in omotica.
	Zelo redki	Parestezija, optični nevritis in somnolenca. Med zdravljenjem z ibuprofenom so poročali o posameznih primerih aseptičnega meningitisa pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot sta sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva), s simptomi, kot so otrdel vrat, glavobol, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientiranost (glejte poglavje 4.4).
Očesne bolezni	Zelo redki	Motnje vida.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Zelo redki	Zvenenje v ušesih in vrtoglavica.
Bolezni srca	Zelo redki	V povezavi z zdravljenjem z neselektivnimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) so poročali o edemu, visokem krvnem tlaku in srčnem popuščanju. Podatki iz kliničnih preizkušanj kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti velikih odmerkov (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	Dihalne reakcije, med drugim: astma, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispneja.
Bolezni prebavil	Pogosti	Bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, navzea, nelagodni občutek v želodcu in bruhanje
	Občasni	Napenjanje in obstipacija.

		Peptična razjeda, perforacija ali gastrointestinalna krvavitev, s simptomi, kot sta melena in hematemeza, občasno usodna, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni po dajanju (glejte poglavje 4.4). Redkeje so opazili gastritis in pankreatitis.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki	Moteno delovanje jeter, hepatitis in zlatenica. Pri prevelikem odmerku paracetamola lahko pride do akutne odpovedi jeter, okvare jeter, nekroze jeter in poškodb jeter (glejte poglavje 4.9).
Bolezni kože in podkožja:	Občasni	Različni izpuščaji, vključno s pruritusom in urtikarijo. Angioedem in otekanje obraza.
	Zelo redki	Poročali so o hudih kožnih reakcijah. Hiperhidroza, purpura in fotosenzitivnost. Eksfoliativne dermatoze. Bulozne reakcije, med drugim multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.
	Neznana	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS). Akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP).
Bolezni sečil	Zelo redki	Različne oblike nefrotoksičnosti, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom in akutno ter kronično odpovedjo ledvic.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo redki	Utrujenost in splošno slabo počutje.
Preiskave	Pogosti	zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter pri paracetamolu. Zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana sečnina v krvi.
	Občasni	Zvišana vrednost asparat-aminotransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana vrednost hemoglobina in zvišano število trombocitov.

¹Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. Te so lahko (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksa, (b) aktivnost dihal, npr. astma, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispneja, ali (c) razne kožne reakcije, npr. pruritus, urtikarija, angioedem in redkeje eksfoliativne in bulozne dermatoze (vključno z epidermalno nekrolizo in multiformnim eritemom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500,

Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Paracetamol

Poškodbe jeter so mogoče pri odraslih, ki so zaužili 10 g (enakovredno 20 tabletam) ali več paracetamola. Pri zaužitju 5 g (enakovredno 10 tabletam) ali več paracetamola lahko pride do poškodb jeter, če ima bolnik enega ali več od naslednjih dejavnikov tveganja:

- a) Dolgotrajno zdravljenje s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime.
- b) Redno uživanje alkohola v količinah, ki presegajo priporočene.
- c) Obstaja večja možnost, da ima pomanjkanje glutationa, npr. ima motnje prehranjevanja, cistično fibrozo, okužbo s HIV, strada, ima kaheksijo.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Jetrna okvara se lahko pokaže 12 do 48 ur po zaužitju, ko izvidi delovanja jeter postanejo nenormalni. Lahko pride do nepravilnosti v presnovi glukoze in metabolične acidoze. Pri hudi zastrupitvi jetrna odpoved lahko napreduje do encefalopatije, krvavitve, hipoglikemije, možganskega edema in smrti. Akutna odpoved ledvic z akutno nekrozo tubulov, na kar močno kažejo bolečina v križu, hematurija in proteinurija, se lahko razvije tudi v odsotnosti hude jetrne okvare. Poročali so o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Ukrepi

Za nadzor prevelikega odmerjanja paracetamola je ključnega pomena takojšnje zdravljenje. Čeprav ni pomembnih zgodnjih simptomov, je treba bolnika takoj napotiti v bolnišnico, saj potrebuje medicinsko pomoč. Simptomi so lahko omejeni na navzeo in bruhanje ter morda ne odražajo resnosti prevelikega odmerka ali tveganja za poškodbe organov. Ukrepi morajo biti skladni z uveljavljenimi smernicami za zdravljenje.

Če je bil prevelik odmerek vzet pred manj kot eno uro, je treba razmisliti o zdravljenju z aktivnim ogljem. Plazemske koncentracije paracetamola je treba meriti štiri ure ali več po zaužitju (pred tem so koncentracije nezanesljive).

Zdravljenje z N-acetilcisteinom se lahko uporablja do 24 ur po zaužitju paracetamola, vendar pa je največji zaščitni učinek dosežen do 8 ur po zaužitju. Učinkovitost protistrupa se po tem času močno zmanjša.

Če je potrebno, bolniku intravensko dajajte N-acetilcistein, skladno z uveljavljenimi smernicami za odmerjanje. Če ne pride do bruhanja, je peroralni metionin primerna alternativa za oddaljena območja, kjer ni mogoč hiter dostop do bolnišnice.

Bolnike, ki imajo hudo jetrno disfunkcijo več kot 24 ur po zaužitju, je treba obravnavati skladno z uveljavljenimi smernicami.

Ibuprofen

Pri otrocih lahko simptome povzroči zaužitje več kot 400 mg/kg ibuprofena. Pri odraslih je razmerje med odmerkom in odzivom manj jasno.

Razpolovni čas pri prevelikem odmerjanju je 1,5–3 ure.

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki zaužije klinično pomembne količine NSAID, se pojavi zgolj navzea, bruhanje, epigastrična bolečina in redkeje driska. Tinitus, glavobol in gastrointestinalne krvavitve so prav tako mogoči. Pri resnejših zastrupitvah se toksičnost odraža na centralnem živčnem sistemu kot omotica, občasno vznburjenje in dezorientiranost ali koma. Pri bolnikih se občasno pojavijo konvulzije. Pri hujših zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze in podaljšanja protrombinskega časa/INR, verjetno zaradi motenj delovanja koagulacijskih faktorjev v obtoku. Če je bolnik sočasno tudi dehidriran, lahko pride do akutne okvare ledvic in poškodb jeter. Pri astmatikih je mogoče poslabšanje astme.

Ukrepi

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno in mora zagotavljati vzdrževanje prostih dihalnih poti ter nadzor delovanja srca in življenjskih znakov, dokler bolnik ni stabilen. Peroralno dajanje aktivnega oglja je smiselno, če je bolnik potencialno strupeno količino zaužil pred manj kot eno uro. Če so konvulzije pogoste ali dlje trajajo, jih zdravite z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Treba je uporabiti bronhodilatatorje za astmo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, , derivati propionske kisline. Kombinacije ibuprofena, oznaka ATC: M01AE51

Farmakološki učinki ibuprofena in paracetamola se razlikujejo glede mesta in načina delovanja. Ti komplementarni načini delovanja so sinergistični, kar povzroči večjo antinocicepcijo in antipirezo kot zgolj seštevek obeh učinkovin.

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki se je v običajnih živalskih eksperimentalnih modelih vnetja izkazalo za učinkovito z delovanjem preko zavrtja sinteze prostaglandinov. Prostaglandini senzibilizirajo nociceptivne aferentne živčne končiče za mediatorje, kot je bradikinin. Ibuprofen sproža analgetični učinek s perifernim zaviranjem izoenzima ciklooksigenaze 2 (COX-2) s posledičnim zmanjšanjem senzibilizacije nociceptivnih živčnih končičev. Poleg tega so ugotovili, da ibuprofen zavira inducirano migracijo levkocitov na območja vnetja. Ibuprofen ima močan učinek v hrbtenjači, deloma zaradi zaviranja COX. Antipiretični učinki ibuprofena so posledica centralnega zaviranja prostaglandinov v hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov. Pri ljudeh ibuprofen zmanjša vnetno bolečino, otekline in zvišano telesno temperaturo.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasnem jemanju z majhnim odmerkom acetilsalicilne kisline zavira učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V eni študiji so pri osebi, ki je prejela enkratni 400 mg odmerek ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 minutah po prejemu acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), poročali o zmanjšanju učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Vendar pa zaradi omejene vrednosti teh podatkov in nezanesljivosti pri ekstrapolaciji podatkov, pridobljenih ex vivo, na klinično prakso, zanesljivih zaključkov pri redni uporabi ibuprofena ni mogoče izpeljati, pri občasni uporabi ibuprofena pa ocenjujejo, da klinično pomembni učinki niso verjetni.

Natančen mehanizem delovanja paracetamola še vedno ni povsem razjasnjen. Obstaja pa mnogo dokazov, ki podpirajo hipotezo o centralnem antinociceptivnem učinku. Različne biokemijske študije kažejo na zaviranje centralne aktivnosti COX-2. Paracetamol lahko tudi stimulira dejavnost descendnih poti 5-hidroksitriptamina (serotonina), ki zavirajo prenos nociceptivnih signalov v hrbtenjači. Obstajajo dokazi, da

je paracetamol zelo šibek zaviralec perifernih izoencimov COX-1 in 2.

Ibuprofen/paracetamol je še zlasti primeren za bolečino, ki zahteva močnejšo analgezijo kot 400 mg ibuprofena ali 1000 mg paracetamola v samostojni obliki, in hitrejše lajšanje bolečin kot ibuprofen.

S to kombinacijo so bile izvedene randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije pri modelu akutnega pooperativnega zobobola. Te študije kažejo:

- Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg zagotavljajo učinkovitejše lajšanje bolečine kot 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).
- Trajanje analgezije je bilo pri filmsko obloženih tabletah ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg občutno daljše (8,4 ure) v primerjavi s paracetamolom 500 mg (4 ure, $p < 0,0001$) ali 1000 mg (5,2 ure, $p < 0,0001$).
- Globalna ocena preiskovanega zdravila s strani preskušancev je kazala visoko stopnjo zadovoljstva, saj je 88,0 % ocenilo filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg kot »dobro«, »zelo dobro« ali »odlično« pri lajšanju bolečin. Zdravilo s fiksno kombinacijo je učinkovalo precej bolje kot ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg in 1000 mg ($p < 0,0001$ za vse primere).

Odmerek ene filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg zagotavlja učinkovitejše lajšanje bolečine kot kombinacija paracetamola 1000 mg/kodein fosfata 30 mg ($p = 0,0001$), hkrati pa je neinferiorna kombinaciji ibuprofena 400 mg/kodein fosfata 25,6 mg.

Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg imajo hiter začetek delovanja, pri čemer je bilo »potrjeno zaznavno lajšanje bolečine« doseženo po mediani 15,6 minute (odmerek z 1 tableto) ali 18,3 minute (odmerek z 2 tabletama), kar je hitreje kot pri ibuprofenu 200 mg (30,1 minute, $p < 0,001$), ibuprofenu 400 mg (23,8 minute, $p = 0,0001$) in paracetamolu 500 mg (23,7 minute, $p = 0,0001$). »Občutno lajšanje bolečine« s tem zdravilom je bilo doseženo po mediani 39,3 minute (odmerek z 1 tableto) ali 44,6 minute (odmerek z 2 tabletama), ker je bilo značilno hitreje kot pri ibuprofenu 200 mg (80,0 minut, $p < 0,0001$), ibuprofenu 400 mg (70,5 minute, $p = 0,0001$), paracetamolu 500 mg (50,4 minute, $p = 0,001$) in paracetamolu 1000 mg (45,6 minute, $p < 0,05$).

S to kombinacijo so bile izvedene druge randomizirane dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije pri modelu akutnega pooperativnega zobobola. Te študije kažejo:

- Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg zagotavljajo učinkovitejše lajšanje bolečine kot paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) in ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- Trajanje analgezije je bilo za filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg občutno daljše (9,1 ure) v primerjavi s paracetamolom 500 mg (4 ure) ali 1000 mg (5,2 ure).
- Globalna ocena preiskovanega zdravila s strani preizkušancev je kazala visoko stopnjo zadovoljstva, saj je 93,2 % ocenilo zdravilo kot »dobro«, »zelo dobro« ali »odlično« pri lajšanju bolečin. Zdravilo s fiksno kombinacijo je učinkovalo precej bolje kot paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Druga randomizirana, dvojno slepa nadzorovana klinična študija je bila izvedena s filmsko obloženimi tabletami ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg pri zdravljenju kroničnih bolečin v kolenih. Ta študija je pokazala:

- Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg zagotavljajo učinkovitejše lajšanje bolečine kot 1000 mg paracetamola pri kratkotrajnem zdravljenju ($p < 0,01$) in dolgotrajnem zdravljenju ($p < 0,01$).
- Globalna ocena filmsko obloženih tablet ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg s strani preizkušancev je kazala visoko stopnjo zadovoljstva, saj je 60,2 % ocenilo zdravilo kot »dobro«, »zelo dobro« ali »odlično« pri lajšanju bolečin.

»odlično« pri dolgotrajnem zdravljenju bolečega kolena. Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg so bile občutno učinkovitejše kot 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

Filmsko obložene tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg zagotavljajo učinkovitejše lajšanje bolečine kot kombinacija paracetamola 1000 mg/kodein fosfata 30 mg ($p < 0,0001$) in kombinacija ibuprofena 400 mg/kodein fosfata 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ibuprofen se dobro absorbira iz prebavnega trakta in se obsežno veže na beljakovine v plazmi. Ibuprofen prehaja v sinovijsko tekočino. Plazemske koncentracije ibuprofena iz tablet ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg so zaznane po 5 minutah, najvišje plazemske koncentracije pa so dosežene v 1–2 urah po zaužitju na prazen želodec. Če so tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg jemali s hrano, so bile najvišje ravni ibuprofena v plazmi nižje in dosežene 25 minut (mediana vrednost) pozneje, vendar je bila celotna absorpcija enakovredna.

Biotransformacija

Ibuprofen se presnavlja v jetrih v dva poglavitna presnovka s primarnim izločanjem skozi ledvice, ali v taki obliki ali kot v obliki večjih konjugatov, skupaj z zanemarljivo količino nespremenjenega ibuprofena. Izločanje skozi ledvice je hitro in popolno. Razpolovni čas izločanja je približno 2 uri.

V omejenih študijah se je ibuprofen pojavljal v materinem mleku v zelo nizkih koncentracijah.

Pri starejših ljudeh v farmakokinetičnem profilu ibuprofena niso opazili značilnih razlik.

Paracetamol se iz prebavil hitro absorbira. Vezava na plazemske beljakovine je pri običajnih terapevtskih koncentracijah zanemarljiva, vendar odvisna od odmerka. Plazemske koncentracije paracetamola iz tablet ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg so zaznane po 5 minutah, najvišje plazemske koncentracije pa so dosežene v 0,5–0,67 ure po zaužitju na prazen želodec. Če so tablete ibuprofena/paracetamola 200 mg/500 mg jemali s hrano, so bile najvišje ravni paracetamola v plazmi nižje in dosežene 55 minut (mediana vrednost) pozneje, vendar je bila celotna absorpcija enakovredna.

Paracetamol se presnavlja v jetrih in izloča z urinom, večinoma v obliki glukuronidnih in sulfatnih konjugatov, približno 10 % pa v obliki glutationskega konjugata. Manj kot 5 % odmerka se izloči v obliki nespremenjenega paracetamola. Razpolovni čas izločanja je približno 3 ure.

Manjši hidroksilirani presnovek, ki ga v zelo majhnih količinah proizvajajo oksidaze z mešanimi funkcijami v jetrih in ki se razstrupi s konjugacijo z glutationom v jetrih, se po prevelikem odmerku paracetamola lahko kopiči in povzroči poškodbe jeter.

Pri starejših ljudeh v farmakokinetičnem profilu paracetamola niso opazili značilnih razlik.

Biološka uporabnost in farmakokinetični profil ibuprofena in paracetamola, zaužitega v obliki tega zdravila, se ne spremeni, če se jemlje v kombinaciji v obliki enkratnega ali večkratnega odmerka.

To zdravilo je bilo formulirano s tehnologijo, ki sočasno sprošča ibuprofen in paracetamol, tako da učinkovini dosežeta kombiniran učinek.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki varnostni profil ibuprofena in paracetamola so določili v poskusih na živalih in na podlagi obširnih kliničnih izkušenj pri ljudeh. Poleg podatkov, ki so že navedeni v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ni novih relevantnih predkliničnih podatkov za zdravnika, ki predpisuje zdravilo.

Paracetamol: Običajne študije s trenutno sprejetimi standardi za oceno vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Koruzni škrob

Krospovidon (tip A) (E1202)

Koloidni brezvodni silicijev dioksid (E551)

Povidon K-30 (E1201)

predgelirani koruzni škrob

smukec (E553b)

Stearinska kislina (50)

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E1203)

Smukec (E553b)

Makrogol 3350 (E1521)

Titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija in PVC/PVDC v škatlah z 10 ali 16 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/20/02700/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 11. 2019