

## 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 sivobele, 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 JAZMP-IB/007/G-1.6.2023

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.

#### *Okvara ledvic*

V primeru okvare ledvic (hitrost glomerulne filtracije 10-50 ml/min) enkratni odmerek ne sme presegati 500 mg paracetamola (ena tableta), razmik med posameznimi odmerki pa mora biti vsaj šest ur. Za bolnike s hudo ledvično okvaro glejte poglavje 4.3.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali Gilbertovim sindromom je treba odmerek zmanjšati ali podaljšati interval odmerjanja. Dnevni odmerek ne sme presegati 2 g paracetamola (4 tablete). Za bolnike s hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3.

Dnevni odmerek prav tako ne sme presegati 2 g paracetamola na dan (4 tablete) v naslednjih kliničnih situacijah:

- odrasli, ki tehtajo manj kot 50 kg;
- kronični alkoholizem;
- dehidracija;
- kronična podhranjenost.

#### Način jemanja

Peroralna uporaba.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

To zdravilo je kontraindicirano pri:

- bolnikih z znano preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- bolnikih z anamnezo preobčutljivostnih reakcij (npr. bronhospazem, angioedem, astma, rinitis ali urtikarija), povezanih z acetilsalicilno kislino ali drugimi nesteroidnimi protivnetnimi zdravili;
- bolnikih z aktivnimi peptičnimi razjedami/krvavitami ali anamnezo ponavljajočih s peptičnih razjed/krvavitev (dve ločeni epizodi dokazane razjede ali krvavitve ali več);
- bolnikih z obstoječimi gastrointestinalnimi razjedami/perforacijami ali krvavitvami, ali anamnezo teh, vključno s tistimi, ki so povezani z NSAID (glejte poglavje 4.4);
- bolnikih z motnjami koagulacije;
- bolnikih 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 arterioznega duktusa pri plodu z možno pljučno hipertenzijo (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### 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 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 diuretike in 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 zmerne 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 študij 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.  $\leq 1200$  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 učinkih 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, antikoagulantni, 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 prekiniti.

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 mešano boleznijo vezivnega tkiva je lahko povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).

#### *Hude kožne reakcije*

Med uporabo NSAID so zelo redko poročali o hudih 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 znakov ali simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj, poškodbe sluznice ali drugih znakov preobčutljivosti.

#### *Vpliv na žensko plodnost*

Glejte poglavje 4.6.

#### *Prikritje simptomov osnovnih okužb*

Zdravilo Lekofusin lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznelega začetka ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunaj-bolnišnični pljučnici in pri bakterijskih zapletih noric. Kadar se ibuprofen daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečin v povezavi z okužbo, se priporoča spremljanje okužbe. V zunaj-bolnišničnih okoljih se mora bolnik posvetovati z zdravnikom, če simptomi vztrajajo ali se poslabšajo.

#### Paracetamol

Previdnost je potrebna pri dajanju paracetamola bolnikom z:

- ledvično okvaro;
- okvaro jeter;
- Gilbertovim sindromom;
- akutnim hepatitisom;
- pomanjkanjem glukoza-6-fosfat dehidrogenaze;
- zlorabo alkohola/kroničnim alkoholizmom;
- kronično podhranjenostjo, nizkim indeksom telesne mase, anoreksijo;
- dehidracijo;
- sočasnim jemanjem zdravil, ki vplivajo na delovanje jeter (glejte poglavje 4.5).

Zaradi povečanega tveganja za metabolično acidozo z visoko anionsko vrzeljo (HAGMA - *high anion gap metabolic acidosis*) je pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina priporočena previdnost, še zlasti pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, sepso, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutationa (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo največje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je skrbno spremljanje, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

Tveganje za preveliko odmerjanje paracetamola je povečano pri bolnikih z necirotično alkoholno boleznijo jeter. Pri kroničnem alkoholizmu je priporočljiva previdnost (glejte tudi poglavje 4.2). Med zdravljenjem s paracetamolom se alkohola ne sme uporabljati.

Bolnike je treba opozoriti, naj sočasno ne jemljejo drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol, zaradi povečanja tveganja za hude okvare jeter v primeru prevelikega odmerjanja (glejte poglavji 4.3 in 4.9).

Enkratno dajanje večkratnega največjega dnevnega odmerka paracetamola lahko močno poškoduje jetra. V takih primerih se nezavest ne pojavi. Vendar pa je treba v primeru prevelikega odmerjanja takoj poiskati zdravniško pomoč, tudi če se bolnik počuti dobro, ker obstaja nevarnost resnih, zapoznelih in nepopravljivih okvar jeter (glejte poglavje 4.9).

Osnovne bolezni jeter povečajo tveganje za okvare jeter, povezane s paracetamolom. Bolniki, ki so imeli okvarjeno

delovanje jeter ali ledvic, se morajo pred uporabo tega zdravila posvetovati z zdravnikom.

Pri bolnikih s pomanjkanjem glutationa lahko uporaba paracetamola poveča tveganje za metabolično acidozo (glejte poglavje 4.9).

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

- acetilsalicilno kislino (razen, če zdravnik svetuje uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline, ki ne presegajo 75 mg na dan; glejte spodaj): Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline v splošnem ni priporočena zaradi možnosti za povečanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3);
- 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) 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) morate v kombinaciji z naslednjimi zdravili uporabljati previdno:

- Antikoagulanti: 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 (majhni odmerki, ki ne presegajo 75 mg na dan): 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.
- Holestiramin: sočasna uporaba ibuprofena in holestiramina lahko zmanjša absorpcijo ibuprofena v prebavilih, vendar klinični pomen ni znan.
- 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 hematroze in hematome pri HIV-pozitivnih hemofilikih, ki sočasno dobivajo zidovudin in ibuprofen.

- **To zdravilo** (kot vsa druga zdravila, ki vsebujejo paracetamol) morate v kombinaciji z naslednjimi zdravili uporabljati previdno:
- Flukloksacilin: če se paracetamol uporablja sočasno s flukloksacilinom je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom metabolične acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).
- 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/antikoagulanti: Dolgotrajna redna uporaba paracetamola lahko poveča antikoagulacijski učinek varfarina in drugih kumarinov, zato se poveča tudi tveganje za krvavitve. Občasni odmerki nimajo pomembnega učinka.
- Zidovudin: povečana pogostnost nevtropenije. Zato se lahko paracetamol in zidovudin uporabljata sočasno le po zdravniškem nasvetu.
- Probenecid: Konjugacija paracetamola z glukuronsko kislino je inhibirana, kar vodi do zmanjšanja očistka paracetamola za približno 50 %. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo probenecid, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka paracetamola.
- Hepatotoksične učinkovine (glejte poglavje 4.4). Hepatotoksičnost paracetamola se lahko poveča s sočasno uporabo zdravil, ki vplivajo na jetra, kot so barbiturati, triciklični antidepresivi in alkohol.
- 

#### 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 gastrohize. 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.

Od 20. tedna nosečnosti naprej lahko uporaba zdravila Lekofusin povzroči oligohidramnij, ki je posledica fetalne ledvične disfunkcije. Ta se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je po prekinitvi običajno reverzibilen. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o zožitvi arterioznega duktusa, ki je večinoma izzvenela po prenehanju zdravljenja. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti 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. Od 20. tedna nosečnosti dalje je po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Lekofusin treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in zožitve arterioznega duktusa. Zdravljenje z zdravilom Lekofusin je treba prekiniti, če se pojavi oligohidramnij ali zožitev arterioznega duktusa ugotovi.

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

- toksičnost za srce in pljuča (prezgodnje skrčenje/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- motnjo delovanja ledvic (glejte zgoraj).

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 ibuprofen/paracetamol 200 mg/500 mg v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirane (glejte poglavje 4.3).

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

Ibuprofen in njegovi presnovki lahko v zelo majhnih količinah (0,0008 % materinega odmerka) prehajajo v materino mleko. Ker škodljivi učinki na dojenčke do danes niso znani, med kratkotrajnim zdravljenjem z ibuprofenom v priporočenem odmerku prekinitvev dojenja običajno ni potrebna.

Po peroralnem dajanju se paracetamol v majhnih količinah izloča v materino mleko, vendar količine niso klinično pomembne. Razpoložljivi objavljeni podatki ne prepovedujejo uporabe pri dojenju. Zato se paracetamol lahko uporablja med dojenjem, kot je priporočeno.

#### Plodnost

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo LEKOFUSIN nima oziroma ima zanemarljiv vpliv 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 pogostnost (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 <sup>1</sup>
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivostne reakcije s koprivnico in srbenjem <sup>2</sup> .

	zelo redki	hude preobčutljivostne reakcije med simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ali hud šok) <sup>2</sup>
Psihiatrične motnje	zelo redki	zmedenost, depresija, halucinacije
Bolezni živčevja	občasni	glavobol, omotica
	zelo redki	aseptični meningitis <sup>3</sup> , parestezija, optični nevritis, somnolenca
Očesne bolezni	zelo redki	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zelo redki	zvenenje v ušesih, vrtoglavica
Bolezni srca	zelo redki	srčno popuščanje, edem <sup>4</sup>
Žilne bolezni	zelo redki	hipertenzija <sup>4</sup>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	reakcije, povezane z respiratornim traktom, med drugim: astma, poslabšanje astme, bronhospazem ali dispneja <sup>2</sup>
Bolezni prebavil	pogosti	bolečine v trebuhu, bruhanje, driska, dispepsija, navzea, nelagodje v trebuhu <sup>5</sup>
	občasni	peptična razjeda, gastrointestinalna perforacija, gastrointestinalna krvavitev, hematemeza <sup>6</sup> , ulcerozni stomatitis, poslabšanje ulceroznega kolitisa, Crohnova bolezen <sup>7</sup> , gastritis, pankreatitis, flatulenca, zaprtje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	moteno delovanje jeter, hepatitis, zlatenica <sup>8</sup>
Bolezni kože in podkožja:	pogosti	hiperhidroza
	občasni	različni izpuščaji <sup>2</sup>
	zelo redki	hude kožne reakcije, bulozne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo <sup>2</sup> , ekfoliativni dermatitis, purpura
	neznana	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivne reakcije
Bolezni sečil	zelo redki	nefrotoksičnost, v različnih oblikah vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom, akutno in kronično odpovedjo ledvic <sup>9</sup>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo redki	utrujenost, splošno slabo počutje
Preiskave	pogosti	zvišana vrednost alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter pri paracetamolu  zvišana koncentracija kreatinina v krvi, zvišana sečnina v krvi.
	občasni	zvišana vrednost asparatat-aminotransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost



		kreatin-fosfokinaze v krvi, znižana vrednost hemoglobina in zvišano število trombocitov.
--	--	--

#### Opis izbranih neželenih učinkov

<sup>1</sup>Primeri vključujejo agranulocitozo, anemijo, aplastično anemijo, hemolitično anemijo, levkopenijo, nevtropenijo, pancitopenijo in trombocitopenijo. Prvi znaki so vročina, vneto grlo, površinske razjede v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, nepojasnjene krvavitve in podplutbe ter krvavitev iz nosu.

<sup>2</sup>Poročali 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 s toksično epidermalno nekrolizo, Stevens-Johnsonovim sindromom in multiformnim eritemom).

<sup>3</sup>Patogeni mehanizem aseptičnega meningitisa, ki ga povzročajo zdravila, ni popolnoma razumljen. Vendar pa razpoložljivi podatki o aseptičnem meningitisu, povezanem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, kažejo na preobčutljivostno reakcijo (zaradi časovne povezanosti z vnosom zdravila in prenehanja simptomov po prekinitvi uporabe zdravila). Opozoriti je treba, da so med zdravljenjem z ibuprofenom poročali o posameznih primerih aseptičnega meningitisa pri bolnikih z obstoječimi avtoimunskimi boleznimi (kot so sistemski eritematozni lupus in mešana bolezen vezivnega tkiva) s simptomi, kot so: otrdelost vratu, glavobol, slabost, bruhanje, zvišana telesna temperatura ali dezorientacija (glejte poglavje 4.4).

<sup>4</sup>Klinične študije kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti v velikih odmerkih (2400 mg/dan), lahko povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možganska kap) (glejte poglavje 4.4).

<sup>5</sup>Najpogostejše opaženi neželeni učinki so gastrointestinalni.

<sup>6</sup>Včasih smrtni, zlasti pri starejših.

<sup>7</sup>Glejte poglavje 4.4.

<sup>8</sup>Pri prevelikem odmerjanju lahko paracetamol povzroči akutno odpoved jeter, odpoved jeter, jetrno nekrozo in poškodbe jeter (glejte poglavje 4.9).

<sup>9</sup>Zlasti pri dolgotrajni uporabi, povezani s povečano serumsko sečnino in edemi.

Vključuje tudi papilarno nekrozo.

#### 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**

### 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 zaužijejo klinično pomembne količine NSAID, se pojavijo le 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 ekscitacija 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 ter mora zagotavljati prehodnost dihalnih poti ter spremljanje delovanja srca in življenjskih znakov, dokler bolnik ni stabilen. Peroralno dajanje aktivnega oglja je smiselno, če je bolnik potencialno toksično količino zaužil pred manj kot eno uro. Če so konvulzije pogoste ali trajajo dlje, se priporoča zdravljenje z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Treba je uporabiti bronhodilatatorje za astmo.

### 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.

## **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

Ibuprofen je nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID), ki se je v običajnih živalskih eksperimentalnih modelih vnetja JAZMP-IB/007/G-1.6.2023

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 izoencima 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 hrbtnjači, 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 kompetitivno zavira učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V nekaj farmakodinamskih študijah so po dajanju enkratnih 400 mg odmerkov ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 minutah po odmerjanju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), poročali o zmanjšanju učinka acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav obstajajo negotovosti glede ekstrapolacije teh podatkov na klinično situacijo, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardioprotektivni učinek nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline. Klinično pomembni učinki občasne uporabe ibuprofena niso verjetni (glejte poglavje 4.5).

### Paracetamol

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 descendentnih poti 5-hidroksitriptamina (serotonina), ki zavirajo prenos nociceptivnih signalov v hrbtnjači. Obstajajo dokazi, da je paracetamol zelo šibek zaviralec perifernih izoencimov COX-1 in 2.

### Kombinacija ibuprofena in paracetamola

Ibuprofen/paracetamol je še zlasti primeren za bolečino, ki zahteva močnejšo analgezijo kot 400 mg ibuprofena ali 1000 mg paracetamola v samostojni obliki, in hitrejšo 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 »dobre«, »zelo dobre« ali »odlične« 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 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

### Ibuprofen

#### 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 in izločanje

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

#### Absorpcija

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.

#### Biotransformacija in izločanje

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 JAZMP-IB/007/G-1.6.2023

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.

#### Kombinacija ibuprofena in paracetamola

Biološka uporabnost in farmakokinetični profil ibuprofena in paracetamola, zaužitega v obliki tega zdravila, se ne spremeni, če se jemljeta 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**

#### Ibuprofen

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)  
kolidni 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, pakirani v škatle.

Pakiranja s pretisnimi omoti: 10, 16 ali 20 filmsko obloženih tablet.

Pakiranja z deljivimi pretisnimi omoti s posameznimi odmerki: 10x1, 16x1 ali 20x1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

H/20/02700/001-006

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11. 3. 2020

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 6. 2023