

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

BESTA 200 mg/500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTA 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

Tablete so filmsko obložene, ovalne oblike, dimenzij približno 19,7 mm x 9,2 mm in bele do belkaste barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za kratkotrajno lajšanje blagih do zmernih bolečin povezanih z glavobolom, migreno, bolečinami v križu, menstrualnimi bolečinami, zobobolom, revmatskimi bolečinami in bolečinami v mišicah, s simptomi prehlada in gripe, bolečim grlom in zvišano telesno temperaturo. Zdravilo je še posebej primerno za bolečino, ki zahteva močnejšo analgezijo, kot jih dosežeta ibuprofen ali paracetamol, uporabljena sama.

Zdravilo BESTA je indicirano za odrasle, starejše od 18 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Samo za kratkotrajno uporabo.

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega še učinkovitega odmerka za lajšanje simptomov, najkrajši možni čas zdravljenja (glej poglavje 4.4). Bolnik se mora posvetovati z zdravnikom, če se simptomi bolezni ne izboljšajo ali poslabšajo, ali če je jemanje zdravila potrebno več kot 3 dni.

Odrasli: Vzeti je treba eno tableto do 3-krat na dan z vodo. Intervali med odmerki morajo biti vsaj 6 ur. Če odmerek ene tablete ne zadostuje za lajšanje simptomov, lahko vzamete največ 2 tableti do 3-krat na dan. Intervali med odmerki morajo biti vsaj 6 ur.

Več kot 6 tablet (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena) se ne sme vzeti v 24 urah.

Za zmanjšanje neželenih učinkov, naj bolniki zdravilo BESTA vzamejo s hrano.

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: Zdravilo BESTA je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano za uporabo pri:

- bolnikov z znano preobčutljivostjo na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikov z anamnezo preobčutljivosti na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. bronhospazem, angioedem, astma, rinitisa ali urtikarija)
- bolnikov z anamnezo ali obstoječo gastrointestinalno razjedo/perforacijo ali krvavitvijo, vključno s tistimi povezanimi z NSAID (glejte poglavje 4.4),
- bolnikov z motnjami v strjevanju krvi,
- bolnikov s hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic ali hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV) (glejte poglavje 4.4),
- sočasni uporabi z drugimi NSAID, vključno s specifičnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) in odmerkom acetilsalicilne kisline nad 75 mg na dan – povečano tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.5),
- pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol – povečano tveganje za resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5),
- v zadnjem trimesečju nosečnosti, zaradi tveganja za prezgodnje zaprtje arterioznega duktusa pri plodu, z možno pljučno hipertenzijo (glejte poglavje 4.6),
- bolnikov, mlajših od 18 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevarnost prevelikega odmerjanja paracetamola je večja pri bolnikih z ne-cirozno alkoholno boleznijo jeter. V primeru prevelikega odmerjanja je treba takoj poiskati zdravniško pomoč, tudi če se bolnik počuti dobro, zaradi tveganja zapoznele resne poškodbe jeter.

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najnižjega še učinkovitega odmerka za nadzor simptomov, najkrajši možni čas zdravljenja (glejte poglavje 4.2 in gastrointestinalna in kardiovaskularna tveganja spodaj).

Prikritje simptomov osnovnih okužb

Zdravilo BESTA lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo BESTA daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

Starejši:

Pri starejših so neželeni učinki pri uporabi NSAID pogostejši, še zlasti krvavitve in perforacije prebavil, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z določenimi boleznimi:

- *Bolezni dihal:*

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

- *Kardiovaskularna, ledvična in jetrna okvara:*

Dajanje NSAID lahko povzroči od odmerka odvisno zmanjšano formacijo prostaglandinov in povzroči odpoved ledvic. Največje tveganje za ta dogodek se pojavi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, okvaro srca, jetrno disfunkcijo, pri tistih, ki jemljejo diuretike in pri starejših. Pri teh bolnikih je treba spremljati delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Za bolnike z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim popuščanjem srca je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje, ker so poročali o zadrževanju tekočine in edemu v povezavi z zdravljenjem z NSAID.

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

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni ustrezno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje (NYHA razred II-III), potrjeno ishemično bolezen srca, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z ibuprofenom le po skrbni presoji, visokih odmerkov (2400 mg/dan) pa se je treba izogibati.

Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje), še posebej če so za zdravljenje potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

- *Krvavitve, razjede in perforacije v prebavilih:*

Pri uporabi vseh NSAID so poročali o pojavu krvavitvev, razjed in perforacij v prebavilih, ki so lahko smrtni. Pojavile so se lahko kadarkoli med zdravljenjem, z ali brez opozorilnih simptomov ali resnih neželenih učinkov na prebavilih v anamnezi.

Tveganje za pojav krvavitvev, razjed ali perforacij v prebavilih se pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje s povečanjem odmerkov NSAID, še zlasti, če je pri tem prisotna tudi krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3) in pri starejših bolnikih. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje začeti z najmanjšim razpoložljivim odmerkom in zdravnik naj razmisli o kombiniranem zdravljenju z zaščitnimi sredstvi (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo ogroženost prebavil (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki (še zlasti starejši) z anamnezo neželenih učinkov na prebavilih morajo zdravnika obvestiti o kakršnih koli neobičajnih trebušnih simptomih (še posebej o krvavitvi iz prebavil), predvsem v začetnem obdobju zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki povečajo tveganje za razjedo ali krvavitvev, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Kadar pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, pride do krvavitve ali razjede v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se jim stanje lahko poslabša (glejte poglavje 4.8).

- *Sistemski eritematozni lupus in druge bolezni vezivnega tkiva:*

Pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) in mešano boleznijo vezivnega tkiva obstaja večje tveganje za nastanek aseptičnega meningitisa (glejte poglavje 4.8).

- *Kožne reakcije:*

Pri uporabi NSAID so zelo redko poročali o resnih kožnih reakcijah, nekatere od njih so bile smrtne, vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov pojavljajo v prvem mesecu zdravljenja. Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Zdravljenje s tem zdravilom je treba prekiniti ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, lezij na sluznicah ali drugih znakih preobčutljivosti.

- *Zmanjšana plodnost žensk*

Uporaba zdravila lahko zmanjša plodnost pri ženskah in ni priporočljiva pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo probleme z zanositvijo ali so v preiskavi neplodnosti, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

Zaradi povečanega tveganja za presnovno 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, sepsa, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutationa (npr. kronični alkoholizem) in pri bolnikih, ki prejemajo najvišje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje bolnika, vključno z merjenjem 5-oksoprolina v urinu.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo BESTA (kot vsako drugo zdravilo, ki vsebuje paracetamol) je kontraindicirano v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, zaradi povečanega tveganja za resne neželene učinke (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo BESTA (kot vsako drugo zdravilo, ki vsebuje ibuprofen in NSAID) je kontraindicirano v kombinaciji z:

- acetilsalicilno kislino: sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov.
- drugimi NSAIDi, vključno s selektivnimi inhibitorji ciklooksigenaze-2, saj lahko povečajo tveganje za nastanek neželenih učinkov (glejte poglavje 4.3).

Zdravilo BESTA (kot vsako drugo zdravilo, ki vsebuje paracetamol) se mora uprabljati previdno v kombinaciji s:

- kloramfenikolom: povečana plazemska koncentracija kloramfenikola,
- holestiraminom: holestiramin zmanjša hitrost absorpcije paracetamola. Če želite doseči največji analgetični učinek, se holestiramina ne sme vzeti do ene ure pred jemanjem tega zdravila ali po njem,
- metoklopramidom in domperidonom: metoklopramid in domperidon povečata absorpcijo paracetamola, vendar pa se sočasni uporabi ni treba izogibati,

- varfarinom: antikoagulativni učinek varfarina in drugih kumarinov se lahko poveča s dolgotrajno redno uporabo paracetamola, s čimer se poveča tudi tveganje za krvavitve; občasni odmerki nimajo pomembnega učinka.

Zdravilo BESTA (kot vsako drugo zdravilo, ki vsebuje ibuprofen in NSAID) se mora uporabljati previdno v kombinaciji z:

- antikoagulantni: NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov npr. varfarina,
- antihipertenzivi: (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in diuretiki: NSAID lahko zmanjšajo učinek teh zdravil. Pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II in učinkovin, ki zavirajo ciklooksigenazo, povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Te interakcije je treba upoštevati pri bolnikih, ki sočasno jemljejo koksibe in zaviralce ACE ali antagoniste angiotenzina II, zato je treba to kombinacijo zdravil uporabljati previdno, zlasti pri starejših. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani, razmisliti pa je treba tudi o spremljanju delovanja ledvic ob uvedbi sočasnega zdravljenja in občasno po njem. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.
- antiagregacijskimi zdravili in selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za krvavitev iz prebavil (glejte poglavje 4.4),
- acetilsalicilno kislino - eksperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko kompetitivno zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).
- kardiotionični glikozidi - NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo stopnjo glomerulne filtracije in zvišajo raven kardiotioničnih glikozidov v plazmi,
- ciklosporinom – povečano tveganje za nefrotoksičnost,
- kortikosteroidi: povečano tveganje za pojav krvavitev ali razjed v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- diuretiki: zmanjšan učinek diuretikov. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.
- litijem: zmanjšano izločanje litija,
- metotreksatom – zmanjšano izločanje metotreksata,
- mifepriстонom – sočasna uporaba NSAID lahko zmanjša terapevtski učinek mifepriстona, zato jih moramo jemati vsaj 8 do 12 dni po prejemu zadnjega odmerka mifepriстona.
- kinolonskimi antibiotiki – podatki pridobljeni na živalih kažejo povečano tveganje za nastanek konvulzij ob jemanju NSAID. Bolnikom, ki sočasno jemljejo NSAID in kinolonske antibiotike, se lahko poveča tveganje za nastanek konvulzij.
- takrolimusom – sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost.
- zidovudinom – sočasna uporaba NSAID lahko poveča tveganje za hematološko toksičnost. Obstaja dokaz o povečanem tveganju hemartroze in hematomov pri HIV (+) bolnikih s hemofilijo, ki sočasno prejemajo zdravljenje z zidovudinom in ibuprofenom.
- flukloksacilin: sočasna uporaba paracetamola in flukloksacilina je bila povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost, dojenje

Nosečnost

Pri ljudeh ni izkušenj z uporabo fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg med nosečnostjo.

Paracetamol

Na voljo je velika količina podatkov, ki kažejo, da paracetamol pri nosečnicah ne povzroča malformacij in ni toksičen za plod ali novorojenčka. Epidemiološke študije o nevrološkem razvoju otrok, izpostavljenih paracetamolu v maternici, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar je potrebno uporabiti najmanjši še učinkovit odmerek za najkrajši čas in ob najnižji pogostosti.

Ibuprofen

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Uporaba zaviralcev sinteze prostaglandina pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo 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 dalje lahko uporaba zdravila BESTA povzroči oligohidramniji zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti zdravila BESTA ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo BESTA uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če se ga uporablja v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim krajše.

Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu BESTA od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom BESTA ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov pri plodu povzročijo:

- kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
- okvaro ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem (glejte zgoraj).

Pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:

- podaljšan čas krvavitve zaradi antiagregacijskega učinka, ki se lahko pojavi že pri zelo majhnih odmerkih
- zavrtje krčenja maternice s posledično zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Ibuprofen je zato v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Če je mogoče, se je treba uporabi tega zdravila izogibati v prvih šestih mesecih nosečnosti, zdravilo pa je kontraindicirano v zadnjih treh mesecih nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ibuprofen in njegovi metaboliti lahko v zelo majhnih količinah prehajajo v materino mleko (0,0008 % odmerka matere). Škodljivi vplivi na dojenčke niso znani.

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah. Razpoložljivi objavljeni podatki ne kažejo kontraindikacije z dojenjem.

Zaradi tega pri kratkotrajnem zdravljenju s priporočenim odmerkom tega zdravila, dojenja ni treba prekiniti.

Plodnost

Glejte poglavje 4.4 glede plodnosti pri ženskah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Neželeni učinki, kot so omotica, zaspanost, utrujenost in motnje vida, se lahko pojavijo po jemanju NSAID. Bolniki, ki imajo take neželene učinke, ne smejo voziti ali upravljati strojev..

4.8 Neželeni učinki

V kliničnem preizkušanju fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg ni bilo navedenih nobenih drugih neželenih učinkov razen tistih, ki so bili zabeleženi samo za ibuprofen ali samo za paracetamol.

V spodnji tabeli so navedeni farmakovigilančni podatki neželenih učinkov, ki so jih imeli bolniki, ki so kratkotrajno ali dolgotrajno jemali samo ibuprofen ali samo paracetamol.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki (<1/10.000)	Motnje hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija, trombocitopenija). Prvi znaki so: povišana telesna temperatura, vneto grlo, površinske razjede v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, nepojasnjene krvavitve in modrice ter krvavitve iz nosu.
Bolezni imunskega sistema	Zelo redki (<1/10.000)	Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah ¹ . Te lahko vključujejo nespecifične alergijske reakcije in anafilaksijo. Hude preobčutljivostne reakcije. Simptomi so lahko: otekanje obraza, jezika in grla, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksija, angioedem ali hud šok).
Psihiatrične motnje	Zelo redki (<1/10.000)	Zmedenost, depresija in halucinacije.
Bolezni živčevja	Občasni (≥1/1.000 do <1/100)	Glavobol in omotica.
	Zelo redki (<1/10.000)	Parestezija, optični nevritis, 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, povišana telesna temperatura ali motnje orientacije (glejte poglavje 4.4).
Očesne bolezni	Zelo redki (<1/10.000)	Motnje vida.
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Zelo redki (<1/10.000)	Tinitus in vrtoglavica.
Srčne bolezni	Zelo redki (<1/10.000)	V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju. Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki (<1/10.000)	Reaktivna bolezen dihal, ki vključuje: astmo, poslabšanje astme, bronhospazem in dispnejo.
Bolezni prebavil	Pogosti (≥1/100 do <1/10)	Bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, navzea, nelagodje v želodcu in bruhanje.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Flatulenca in zaprtost. Peptična razjeda, perforacija ali krvavitev v prebavilih s simptomi melene, hematemeze, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4) Po aplikaciji zdravila so poročali o ulceroznem stomatitisu in poslabšanju ulceroznega kolitisa ter Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so opazili gastritis in poročali o pankreatitisu.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Nenormalno delovanje jeter, hepatitis in zlatenica. Pri prevelikem odmerjanju lahko paracetamol povzroči akutno jetrno odpoved, jetrno odpoved, nekrozo jeter in poškodbo jeter (glejte poglavje 4.9).
Bolezni kože in podkožja	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Izpuščaji različnih vrst, vključno z pruritisom in urtikarijo. Angioedem in otekanje obraza.
	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Hiperhidroza, purpura in fotosenzitivnost. Eksfoliativni dermatitis. Bulozne reakcije, vključno z multifornim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.
	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in s sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP).
Bolezni sečil	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Nefrotoksičnost različnih oblik, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom ter akutno in kronično odpovedjo ledvic.
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo redki ($< 1/10.000$)	Utrujenost in splošno slabo počutje.
Preiskave	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti gama-glutamilttransferaze in nenormalni testi jetrne funkcije pri uporabi paracetamola. Zvišanje vrednosti kreatinina in sečnine v krvi.
	Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	Zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi, zvišanje vrednosti kreatina v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina in zvišanje števila trombocitov.

¹Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah. To so lahko (a) nespecifične alergijske reakcije in anafilaksija, (b) aktivnost dihal, npr. astma, poslabšanje astme, bronhospazem in dispneja ali (c) različne kožne reakcije, npr. pruritus, urtikarija, angioedem in redkeje eksofoliativne in bulozne kožne reakcije (vključno z epidermalno nekrolizo in multifornim 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

Možna je poškodba jeter pri odraslih, ki so vzeli 10 g (kar ustreza 20 tabletam) ali več paracetamola. Zaužitje 5 g (kar ustreza 10 tabletam) ali več paracetamola, lahko povzroči jetrno okvaro, pri bolnikih z enim ali več od spodaj naštetih dejavnikov tveganja:

- a) se dolgotrajno zdravijo s karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, šentjanževko ali drugimi zdravili, ki inducirajo jetrne encime.
- b) redno uživajo alkohol v večjih količinah, kot je priporočeno.
- c) obstaja večja možnost, da imajo pomanjkanje glutationa npr. motnje hranjenja, cistična fibroza, okužba s HIV, stradanje, kaheksija.

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, slabost, bruhanje, anoreksija in bolečina v trebuhu. Poškodba jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju, ko testi jetrne funkcije pokažejo nenormalne vrednosti. Lahko se pojavijo nepravilnosti metabolizma glukoze in metabolična acidoza. Pri hudi zastrupitvi lahko jetrna odpoved napreduje v encefalopatijo, krvavitev, hipoglikemijo, možganski edem in smrt. Akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo, ki jo močno nakazuje bolečina v ledvenem delu, hematurija in proteinurija pa se lahko pojavi tudi ob odsotnosti hude jetrne poškodbe. Poročali so tudi o srčnih aritmijah in pankreatitisu.

Ukrepi

Za nadzor prevelikega odmerjanja paracetamola je nujno takojšnje zdravljenje. Kljub pomanjkanju očitnih zgodnjih simptomov je treba bolnika nujno napotiti v bolnišnico po takojšnjo zdravniško pomoč. Simptomi so lahko omejeni le na slabost in bruhanje, ter tako ne odražajo resnosti prevelikega odmerjanja ali tveganja poškodb organov. Ukrepi morajo biti v skladu z uveljavljenimi smernicami za zdravljenje. Če je bil prevelik odmerek vzet pred manj kot eno uro, je treba razmisliti o zdravljenju z aktivnim ogljem. Plazemsko koncentracijo paracetamola je treba izmeriti 4 ure ali več po zaužitju (prej izmerjene koncentracije so nezanesljive).

Zdravljenje z N-acetilcisteinom se lahko uporabi do 24 ur po zaužitju paracetamola, vendar največji zaščitni učinek dobimo do 8 ur po zaužitju. Učinkovitost antidota po tem času močno upada.

Če je potrebno, lahko bolnik dobi N-acetilcistein intravensko, v skladu z določeno shemo odmerjanja. Če bruhanje ni problem, se kot alternativa lahko peroralno uporabi metionin, v območjih, oddaljenih od bolnišnice.

Bolnike, ki imajo hudo jetrno disfunkcijo po 24 urah od zaužitja, je potrebno obravnavati v skladu z uveljavljenimi smernicami.

- **Ibuprofen**

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

Razpolovni čas prevelikega odmerka je 1, 5 do 3 ure.

Simptomi

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembne količine NSAID, se ne bo razvilo kaj več kot slabost, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha ali, v redkih primerih, driska. Možni so tudi tinitus, glavobol in gastrointestinalne krvavitve. Pri resnejših zastrupitvah lahko opazimo toksičnost na centralni živčni sistem, ki se kaže kot zaspanost, občasno vznurjenje, motnje orientacije ali koma. Občasno se pri bolnikih razvijejo konvulzije. Pri resni zastrupitvi se lahko pojavi metabolična acidoza in protrombinski čas/INR se lahko podaljša, verjetno zaradi motenj v delovanju dejavnikov strjevanja krvi v obtoku. Sočasno z dehidracijo se lahko pojavita akutna odpoved ledvic in poškodba jeter. Pri astmatikih je možno poslabšanje astme.

Ukrepi

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno, zagotavlja mora vzdrževanje prostih dihalnih poti in spremljanje srčnih in vitalnih znakov do stanja stabilnosti. Če je bolnik potencialno toksično količino ibuprofena zaužil pred manj kot eno uro, je treba razmisliti o peroralni uporabi aktivnega oglja. Če so konvulzije pogoste ali dolgotrajne, je treba zdraviti z intravenskim diazepamom ali lorazepamom. Za astmo je treba uporabiti bronhodilatatorje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline, ibuprofen, kombinacije, oznaka ATC: M01AE51

Mehanizem delovanja

Farmakološko delovanje ibuprofena in paracetamola se razlikuje po mestu in načinu delovanja. Ta komplementarni način delovanja je sinergističen, kar ima za posledico večjo toleranco do bolečine in večje znižanje povišane telesne temperature, kot bi jo imela vsaka posamična učinkovina.

Ibuprofen je NSAID, ki je svojo učinkovitost pokazal na skupinskem testiranju vnetnih modelov na živalih z zaviranjem sinteze prostaglandinov. Prostaglandini senzibilizirajo nociceptivne aferentne živčne končiče za mediatorje, kot je bradikinin. Ibuprofen zato izzove analgetični učinek s periferno inhibicijo izoencima ciklooksigenaze-2 (COX-2) z naknadnim zmanjšanjem preobčutljivosti nociceptivnih živčnih končičev. Prav tako se je pokazalo, da ibuprofen zavira sprožitev migracije levkocitov v vnetne predele. Ibuprofen ima izrazito delovanje v hrbtenjači, deloma zaradi inhibicije ciklooksigenaze. Antipiretični učinki ibuprofena nastanejo zaradi centralnega zaviranja prostaglandinov v hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov. Pri ljudeh ibuprofen zmanjšuje vnetne bolečine, otekline in zvišano telesno temperaturo.

Eksperimentalni podatki kažejo, da sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline lahko zavre učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. V eni študiji so pri osebi, ki je prejela 400 mg ibuprofena v enkratnem odmerku 8 ur pred ali 30 minut po prejemu acetilsalicilne kisline v farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem (v odmerku 81 mg), zabeležili zmanjšan učinek acetilsalicilne kisline na tvorbo tromboksana ali agregacijo trombocitov.

Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov

acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 4.5).

Natančen mehanizem delovanja paracetamola še vedno ni popolnoma razjasnjen, vendar obstaja veliko podatkov, ki podpirajo hipotezo centralnega antinociceptivnega učinka. Različne biokemijske študije kažejo na zaviranje centralne aktivnosti COX 2. Paracetamol lahko spodbudi tudi aktivnost descendentne 5-hidroksitriptaminske (serotoninske) poti, kar zavira nociceptivni prenos signala v hrbtenjači. Dokazi kažejo, da je paracetamol zelo šibek zaviralec perifernih COX-1 in 2 izoencimov.

Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg je še posebej primerna za bolečine, ki zahtevajo močnejšo analgezijo, kot bi jo lahko dosegli samo z ibuprofenom 400 mg ali samo s paracetamolom 1000 mg in hitreje lajšanje bolečin, kot bi ga lahko dosegli z ibuprofenom.

Klinična učinkovitost in varnost

Izvedene so bile randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije kombinacije, z uporabo modela akutne post-operativne zobne bolečine. Študije kažejo, da:

- fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg omogoča učinkovitejše lajšanje bolečin kot sam paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).
- trajanje analgezije je bilo značilno daljše pri fiksni kombinaciji ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg (8,4 ur) v primerjavi s paracetamolom 500 mg (4 ure, $p < 0,0001$) ali 1000 mg (5,2 ure, $p < 0,0001$).
- globalno ocenjevanje študije zdravila s strani preiskovancev je pokazalo visoko raven zadovoljstva z dosegom lajšanja bolečin, 88,0 % je zdravilo ocenilo z “dobro”, “zelo dobro” ali “odlično”. Zdravilo s fiksno kombinacijo se je izkazal za bistveno boljšega kot ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg in 1000 mg ($p < 0,001$ v vseh primerih).

Odmerek ene tablete fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg zagotavlja učinkovitejše lajšanje bolečin kot kombinacija paracetamol 1000 mg/kodeinijev fosfat 30 mg ($p=0,0001$) in izkazalo se je, da njeno delovanje ni slabše od kombinacije ibuprofen 400 mg/kodeinijev fosfat 25,6 mg.

Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg je hitro dosegla začetek delovanja s “potrjeno zaznavo lajšanja bolečine”, v povprečju v 15,6 minutah (odmerek 1 tablete) ali v 18,3 minutah (odmerek 2 tablet), kar je hitreje kot pri ibuprofenu 200 mg (30,1 minut, $p < 0,001$), ibuprofenu 400 mg (23,8 minut, $p = 0,0001$) in pri paracetamolu 500 mg (23,7 minut, $p = 0,0001$). “Pomembno lajšanje bolečine” je fiksna kombinacija ibuprofen

200 mg/paracetamol 500 mg dosegla v povprečju v 39,3 minutah (odmerek 1 tablete) ali v 44,6 minutah (odmerek 2 tablet), kar je bistveno hitreje kot pri ibuprofenu 200 mg (80,0 minut, $p < 0,0001$), ibuprofenu 400 mg (70,5 minut, $p = 0,0001$), paracetamolu 500 mg (50,4 minut, $p = 0,001$) in paracetamolu 1000 mg (45,6 minut, $p < 0,05$).

Izvedene so bile tudi druge randomizirane, dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije kombinacije, z uporabo modela akutne post-operativne zobne bolečine. Študije kažejo, da:

- fiksna kombinacija odmerka ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg omogoča učinkovitejše lajšanje bolečin kot paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) in ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- trajanje analgezije je bilo značilno daljše pri fiksni kombinaciji ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg (9,1 ur) v primerjavi s paracetamolom 500 mg (4 ure) ali 1000 mg (5,2 ure).
- globalno ocenjevanje študije zdravila s strani preiskovancev je pokazalo visoko raven zadovoljstva z dosegom lajšanja bolečin, 93,2 % je zdravilo ocenilo z “dobro”, “zelo dobro” ali “odlično”. Zdravilo s fiksno kombinacijo se je izkazal za bistveno boljšega kot paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Izvedena je bila tudi randomizirana dvojno slepa nadzorovana klinična študija s fiksno kombinacijo ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg za zdravljenje kronične bolečine v kolenu. Študija kaže da:

- fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg omogoča učinkovitejše lajšanje bolečin kot paracetamol 1000 mg pri kratkotrajnem zdravljenju ($p < 0,01$) in dolgotrajnem zdravljenju ($p < 0,01$).
- globalno vrednotenje študije zdravlila s strani preiskovancev je pokazalo visoko raven zadovoljstva, 60,2 % je zdravilo ocenilo z "dobro" ali "odlično" pri dolgotrajnem zdravljenju bolečine kolena. Zdravilo s fiksno kombinacijo odmerka se je izkazalo za bistveno boljšega kot paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg omogoča učinkovitejše lajšanje bolečin kot kombinacija paracetamol 1000 mg/kodeinijev fosfat 30 mg ($p < 0,0001$) in kombinacija ibuprofen 400 mg/kodeinijev fosfat 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

- **Ibuprofen**

Ibuprofen se iz gastrointestinalnega trakta dobro absorbira in se v veliki meri veže na plazemske beljakovine. Ibuprofen prehaja v sinovijsko tekočino. Plazemske koncentracije ibuprofena iz fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg se lahko v plazmi zaznajo od 5. minute po zaužitju, najvišjo plazemsko koncentracijo pa doseže v 1-2 urah po zaužitju na prazen želodec. Ko je bila fiksna kombinacija ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg zaužita skupaj s hrano, je bila najvišja plazemska koncentracija ibuprofena nižja in dosežena 25 minut (mediana vrednost) pozneje, vendar je bil skupen obseg absorpcije enakovreden.

- **Paracetamol**

Paracetamol se hitro absorbira iz prebavnega trakta. Vezava na plazemske beljakovine je pri običajnih terapevtskih koncentracijah zanemarljiva, čeprav je to odvisno od odmerka. Plazemske koncentracije paracetamola iz fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg se lahko v plazmi zaznajo od 5. minute po zaužitju, najvišjo plazemsko koncentracijo pa doseže v 0,5-0,67 ure po zaužitju na prazen želodec. Ko je bil odmerek fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg zaužit skupaj s hrano, je bila plazemska koncentracija paracetamola nižja in dosežena 55 minut (mediana vrednost) pozneje, vendar je bil skupni obseg absorpcije enakovreden.

Biotransformacija in izločanje

- **Ibuprofen**

Ibuprofen se presnavlja v jetrih v dva glavna metabolita s primarnim izločanjem skozi ledvice, bodisi kot tak ali kot večji konjugat, 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 v zelo nizkih koncentracijah pojavljal v materinem mleku.

Pri starejših niso opazili pomembnih razlik v farmakokinetičnem profilu ibuprofena.

- **Paracetamol**

Paracetamol se presnavlja v jetrih in izloča z urinom, v glavnem kot glukuronidni in sulfatni konjugat, približno 10 % pa v obliki konjugata glutationa. Manj kot 5 % se izloči v nespremenjeni obliki kot paracetamol. Razpolovni čas izločanja je približno 3 ure.

Manjši hidroksilirani metabolit, ki običajno nastaja v zelo majhnih količinah, z oksidazo z mešano funkcijo v jetrih in razstrupljanjem s konjugacijo z jetrnim glutationom, se lahko po prevelikem odmerjanju paracetamola kopiči in povzroči poškodbe jeter.

Pri starejših niso opazili bistvenih razlik v farmakokinetičnem profilu paracetamola.

Biološka uporabnost in farmakokinetični profil ibuprofena in paracetamola, v obliki fiksne kombinacije ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg se ne spremenita, če se ju jemlje v kombinaciji kot enkratni ali ponavljajoči se odmerki.

Zdravilo BESTA je oblikovano z uporabo tehnologije, ki sprošča ibuprofen in paracetamol hkrati, tako da učinkovini dosežeta kombinirani učinek.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološki varnostni profil ibuprofena in paracetamola je bil ugotovljen s poskusi na živalih in pri ljudeh iz obsežnih kliničnih izkušenj. Poleg podatkov, ki so že navedeni v tem povzetku glavnih značilnosti zdravila, ni novih predkliničnih podatkov, ki bi bili pomembni 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 tipa A (E1202)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
povidon K-30 (E1201)
škrob, predgelirani (koruza)
smukec (E553b)
stearinska kislina

Obloga tablete:

poli(vinil alkohol) (E1203)
smukec (E553b)
makrogol 3350 (E1521)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC//Al pretisnem omotu ali PVC/PVDC//Al perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki.

20 filmsko obloženih tablet v PVC/PVDC//Al pretisnem omotu ali PVC/PVDC//Al perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BELUPO Ijekovi i kozmetika d.d., Ulica Danica 5, 48000 Koprivnica, Hrvaška

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

H/20/02703/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 3. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 5. 2023