

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ibuem 250 mg/250 mg/50 mg tablete
acetilsalicilna kislina/paracetamol/kofein

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovine: 250 mg acetilsalicilne kisline, 250 mg paracetamola in 50 mg kofeina v eni tableti.
Pomožna snov z znanim učinkom: 21,83 mg laktoze monohidrata v eni tableti.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta
bele ali skoraj bele, bikonveksne, podolgovate tablete, velike 16 x 8 mm in brez razdelilne zareze.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo je indicirano pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje za:

- akutno zdravljenje blagega do zmernega glavobola pri migrenskih napadih z avro ali brez nje,
- zdravljenje tenzijskega glavobola.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki od 12. leta dalje

Običajni odmerek je 1 do 2 tableti zdravila Ibuem (to ustreza 250–500 mg acetilsalicilne kisline, 250–500 mg paracetamola in 50–100 mg kofeina) do trikrat na dan, po potrebi. Presledek med odmerkoma mora biti najmanj 4 ure.

Največji dnevni odmerek je 6 tablet v 24 urah (to ustreza 1500 mg acetilsalicilne kisline, 1500 mg paracetamola in 300 mg kofeina).

Pediatrična populacija

Zdravilo ni namenjeno otrokom, mlajšim od 12 let.

Posebne populacije:

Okvara ledvic

Bolnikom z zmanjšanim delovanjem ledvic je priporočljivo podaljšati odmerni interval. Pri zmerni insuficienci ledvic (očistek kreatinina od 30 do 50 ml/min) mora biti najkrajši presledek med odmerkoma 6 ur. Pri hudi insuficienci ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravilo Ibuem kontraindicirano.

Okvara jeter

Priporočljivo pa je, da ti bolniki ne jemljejo največjih odmerkov in da je presledek med odmerkoma vsaj 6 ur. Pri hudi okvari jeter je zdravilo Ibuem kontraindicirano.

Starejši

Če delovanje ledvic in jeter ni okvarjeno, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Tablete je treba vzeti raztopljene v majhni količini tekočine ali jih zaužiti cele (nezgrizene) z zadostno količino tekočine.

Brez posveta z zdravnikom ali zobozdravnikom se analgetikov ne sme uporabljati več kot 3 do 4 dni in tudi ne v večjih odmerkih.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Ibuem se ne sme uporabljati

- pri preobčutljivosti na acetilsalicilno kislino, paracetamol, kofein ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ter pri preobčutljivosti za salicilate ali druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, ki se je kazala kot astma, urtikarija, nosni polipi, angioedem ali druge alergijske reakcije,
- pri bolnikih z razjedami v prebavilih,
- pri bolnikih s hudo jetrno okvaro,
- pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min),
- pri bolnikih s hudo, neobvladano srčno insuficienco,
- pri bolnikih s hemoragično diatezo (npr. hemofilija),
- med sočasno uporabo 15 mg ali več metotreksata na teden,
- v zadnjem trimesečju nosečnosti,
- pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 12 let,
- pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 17 let, ki imajo febrilno virusno bolezen (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo se sme uporabljati le posebej previdno in pod zdravniškim nadzorom:

- pri bolnikih z bronhialno astmo, alergijskim rinitisom, nosnimi polipi ali drugimi alergijskimi težavami,
- pri bolnikih, ki imajo težave z želodcem ali črevesjem (tudi kronične ali ponavljajoče se), in pri bolnikih z anamnezo razjed v prebavilih, krvavitev ali perforacijo v prebavilih,
- pri bolnikih z okvaro ledvic ali predhodno obstoječimi ledvičnimi motnjami,
- pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (npr. zaradi kronične zlorabe alkohola ali hepatitisa) ter med sočasno uporabo zdravil, ki delujejo na jetra,
- pri bolnikih z okvaro srca,
- pri bolnikih z Gilbertovim sindromom (Gilbert-Meulengrachtova bolezen),
- pred operacijami,
- pri bolnikih s hipertiroidizmom,
- pri bolnikih s protinom,
- pri bolnikih z že obstoječo mastocitozo, pri katerih lahko uporaba acetilsalicilne kisline povzroči hude preobčutljivostne reakcije (vključno s cirkulacijskim šokom z zardevanjem, hipotenzijo, tahikardijo in bruhanjem),
- pri bolnikih s sočasno uporabo antikoagulantov, antiagregacijskih zdravil, sistemsko aktivnega heparina, trombolitikov in selektivnih zaviralcev privzema serotonina (glejte poglavji 4.5 in 4.8),
- pri bolnikih, ki sočasno jemljejo nikorandil in nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino in lizin acetilsalicilat, obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Ibuem se ne sme uporabljati med sočasnim zdravljenjem z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol ali acetilsalicilno kislino.

Sočasnemu zdravljenju z levotiroksinom in salicilati se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Hudi kožni neželeni učinki:

Med uporabo paracetamola so bile opisane smrtno nevarne kožne reakcije Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP) in toksična epidermalna nekroliza (TEN). Bolnike je treba seznaniti z njihovimi znaki in simptomi ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo simptomi in znaki SJS in TEN (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici), mora bolnik takoj prekiniti zdravljenje in se posvetovati z zdravnikom.

Med jemanjem tega zdravila se je treba izogibati čezmernemu uživanju kofeina (npr. kave, čaja in nekaterih pijač v pločevinkah).

To zdravila je treba dajati pod strogim zdravniškim nadzorom pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze zaradi nevarnosti hemolize (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter, alkohol

Na podlagi postmarketinških izkušenj z uporabo paracetamola se je izkazalo, da se lahko hepatotoksični učinki pojavijo celo pri terapevtskih odmerkih in med jemanjem 4 g/dan (največji terapevtski odmerek) ali po kratkotrajnem zdravljenju, ter pri bolnikih brez predhodne disfunkcije jeter. Okvara jeter se lahko pojavi že pri manjših odmerkih, če paracetamol medsebojno deluje z alkoholom, induktorji jetrnih encimov ali drugimi hepatotoksičnimi snovmi. Dolgotrajno uživanje alkohola močno poveča tveganje za hepatotoksičnost paracetamola. Bolniki med zdravljenjem ne smejo piti alkoholnih pijač.

Posebna previdnost in redno spremljanje delovanja jeter sta priporočljiva pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter in bolnikih, ki dolgoročno uporabljajo večje odmerke paracetamola.

Alkohol lahko poveča tveganje za poškodbo prebavil, če se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino (glejte poglavje 4.5).

Krvavitve in razjede v prebavilih

Acetilsalicilna kislina in njen presnovek salicilna kislina zaradi svojega mehanizma delovanja povzročata lokalno okvaro tkiva in draženje sluznic. Že v terapevtskih odmerkih se lahko pojavijo razjede in krvavitve v prebavilih. Kronična uporaba lahko zato povzroči anemijo (sideroblastno anemijo). V primeru obstoječih razjed v prebavilih obstaja tveganje za nevarne krvavitve, ker acetilsalicilna kislina zmanjša koagulabilnost krvi.

Izogibati se je treba sočasni uporabi acetilsalicilne kisline in drugih NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci COX-2.

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o resnih krvavitvah, razjedah ali perforacijah v prebavilih, ki so lahko tudi smrtne. Pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem, bodisi z opozorilnimi simptomi ali brez njih, ne glede na prisotnost resnih gastrointestinalnih dogodkov v preteklosti.

Pri starejših je terapija z NSAID pogosteje povezana z neželenimi učinki, zlasti krvavitvami in perforacijami prebavil, ki so lahko življenjsko nevarne. Bolnikom z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih, še zlasti starejšim, je treba naročiti, da morajo o vseh neobičajnih prebavnih simptomih (še posebej o krvavitvi iz prebavil) obvestiti svojega zdravnika, zlasti na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, sočasno zdravljenih z zdravili, ki lahko povečajo tveganje za razjedo ali krvavitev, npr. s peroralnimi kortikosteroidi, antikoagulanti, kakršen je varfarin,

antiagregacijska zdravila (npr. acetilsalicilna kislina v majhnih odmerkih za zdravljenje kardiovaskularnih motenj) ali selektivnimi zaviralci privzema serotonina (glejte poglavje 4.5).

Če se pojavijo krvavitve iz prebavil ali razjede prebavil, je treba zdravljenje z acetilsalicilno kislino prekiniti. Tveganje za krvavitve, razjede ali perforacijo v prebavilih je večje ob naraščajočih odmerkih NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede, zlasti pri zapletih s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših bolnikih. Te skupine bolnikov je treba na začetku zdraviti z najmanjšim možnim odmerkom. V takšnih primerih je treba razmisliti o zdravljenju z NSAID v kombinaciji z zaščitnimi zdravili (npr. z mizoprostolom ali zaviralci protonske črpalke). To velja tudi za bolnike, sočasno zdravljene z drugimi zdravili, ki povečujejo tveganje za neželene učinke na prebavilih (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivost in astmi podobne reakcije na salicilate

Pri bolnikih s preobčutljivostjo ali astmi podobnimi reakcijami na salicilate ali sorodne snovi se sme zdravilo Ibuprofen uporabiti le ob posebnih varnostnih ukrepih (pripravljenost za nujno ukrepanje). Bolniki z astmo ali zadebelitvami nosne sluznice (nosnimi polipi) se pogosteje kot drugi bolniki na nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAIDs - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) odzovejo z napadi astme ali otekanjem sluznic. Podobno je po navadi pri bolnikih z alergijo.

Redko so opažali hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok). Zdravljenje je treba končati ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po uporabi zdravila Ibuprofen.

Škodljiv vpliv na plodnost žensk

Za acetilsalicilno kislino ≥ 500 mg/dan: Nekateri dokazi kažejo, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Ta učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali se pri njih opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe acetilsalicilne kisline.

Izločanje sečne kisline

Majhni odmerki acetilsalicilne kisline zmanjšajo izločanje sečne kisline. To lahko sproži napad protina pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Analgetična nefropatija

V primeru sočasne izpostavljenosti nefrotoksičnim snovem, že obstoječe okvare ledvic, genetske nagnjenosti ali sindromov, ki povečujejo nagnjenost k okvari ledvic, lahko dolgotrajna uporaba fiksne kombinacije pri takšnih bolnikih poveča tveganje za pojav analgetične nefropatije.

Dolgotrajna uporaba analgetikov

Dolgotrajna uporaba velikih odmerkov analgetikov, tj. ne v skladu s priporočenim režimom odmerjanja, lahko povzroči glavobole, ki jih ni mogoče zdraviti s povečanjem odmerkov zdravila.

Nenadna prekinitev uporabe analgetikov

Nenadna prekinitev po dolgotrajni uporabi velikih odmerkov analgetikov v neskladju s priporočenim režimom odmerjanja je lahko povezana s pojavom glavobolov, utrujenosti, bolečin v mišicah, živčnosti in vegetativnih simptomov. Ti odtegnitveni simptomi minejo v nekaj dneh. Do tedaj se ne sme uporabljati nobenih analgetikov. Bolnikom je treba svetovati, da se jemanje analgetikov znova začeti šele po posvetu z zdravnikom.

Okužbe

Zdravilo Ibuprofen lahko prikrije znake okužbe (zvišano telesno temperaturo, bolečine in otekanje).

Antipiretični učinki lahko lažno kažejo na izboljšanje te motnje.

Zdravilo Ibuem pri otrocih in mladostnikih s febrilnimi boleznimi

Pri uporabi zdravila pri otrocih in mladostnikih obstaja možna povezava med acetilsalicilno kislino in Reyevim sindromom. Zaradi vsebnosti acetilsalicilne kisline se zdravila Ibuem ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 17. leta starosti s febrilnimi boleznimi (glejte poglavje 4.3). Če te bolezni spremljajo trdovratno bruhanje, glavobol ali motnje zavesti, je to lahko znak Reyevega sindroma, zelo redke, a lahko smrtno nevarne bolezni, ki zahteva takojšnjo medicinsko pomoč.

Dolgotrajna uporaba paracetamola in acetilsalicilne kisline v kombinaciji

Glede na trenutno znanje ni mogoče izključiti možnosti, da dolgoročna uporaba kombinacije paracetamola in acetilsalicilne kisline, ki jo vsebuje to zdravilo, lahko povzroči večjo nefrotoksičnost kot uporaba vsake od teh učinkovin same. Če zdravila Ibuem ne predpiše zdravnik, se ga sme zato uporabljati le kratek čas za odpravo akutnih bolečin.

Okvara ledvic, sladkorna bolezen, dehidracija, kronično nizek krvni tlak, travma in bolniki, zdravljeni s protirevmatičnimi zdravili

Zdravila Ibuem se ne sme uporabljati, ali se ga sme uporabljati le v izjemnih primerih pri bolnikih s trajno okvaro ledvic zaradi bolezni, poklicne izpostavljenosti ali družinske nagnjenosti, zlasti če imajo družinski člani tudi ponavljajoče se okužbe in vnetja ledvic ter sečil. Pogosti uporabi se je treba izogniti tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, dehidracijo (npr. zaradi driske, vročega vremena, prekomerne telesne dejavnosti z močnim znojenjem), kronično nizkim krvnim tlakom, poškodbami ali zdravljenih s protirevmatičnimi zdravili.

Laktoza

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Acetilsalicilna kislina

Metotreksat

Acetilsalicilna kislina zavira izločanje metotreksata v tubulih. Zato kombinacija teh dveh zdravil zveča koncentracijo metotreksata v plazmi. S tem se poveča tveganje za neželene učinke metotreksata; to je posebej resno pri velikih (onkoloških) odmerkih. Kombinacija z velikimi odmerki metotreksata (15 mg ali več na teden) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Med uporabo metotreksata v odmerkih manj kot 15 mg na teden je priporočljiva posebna previdnost.

Ibuprofen

Eksperimentalni podatki kažejo, da ibuprofen zavira učinek majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov, če sta zdravila uporabljani sočasno. Toda zaradi omejitev teh podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo niso mogoči trdni sklepi v zvezi z redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten (glejte poglavje 5.1).

Druga nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID)

Sočasna uporaba drugih NSAID poveča tveganje za neugodne učinke na sluznico prebavil, ker zavre sintezo citoprotektivnih prostaglandinov.

Sulfonilsečnine

Salicilati lahko povečajo učinek sulfonilsečnin na znižanje vrednosti krvnega sladkorja. O takih primerih obstaja več poročil. Mehanizem ni jase, a lahko vključuje zmanjšano vezavo sulfonilsečnin na albumin v serumu. V nasprotju s tem sta bila med sočasno uporabo z acetilsalicilno kislino ugotovljena zmanjšanje celotne koncentracije glibenklamida v serumu in povečanje peroralnega očistka.

Učinkovine za izločanje sečne kisline (kot so probenecid, sulfinpirazon, benzbromaron)

Salicilati delujejo ravno nasprotno kot probenecid, sulfinpirazon, benzbromaron – zmanjšajo izločanje sečne kisline. Kombinacija zato ni priporočljiva.

Valprojska kislina

Sočasna uporaba salicilatov in valprojske kisline lahko vodi v zmanjšano vezavo valprojske kisline na proteine in v inhibicijo presnove valprojske kisline, kar se kaže v porastu serumskih koncentracij skupne in proste valprojske kisline.

Digoksin in litij

Acetilsalicilna kislina poslabša ledvično izločanje digoksina in litija, kar posledično poveča njuno koncentracijo v plazmi. Ob uvedbi in ob prenehanju zdravljenja z acetilsalicilno kislino je priporočljivo spremljati koncentracijo digoksina in litija v plazmi. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka.

Fenitoin

Salicilati zmanjšajo vezavo fenitoina na albumin v plazmi. To lahko povzroči zmanjšanje celotne koncentracije fenitoina v plazmi in povečanje deleža prostega fenitoina. Kot kaže, se koncentracija nevezanega fenitoina v plazmi in s tem terapevtski učinek ne spremeni bistveno.

Kortikosteroidi

Večje tveganje za razjede ali krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, povezana s tveganjem za krvavitve

Obstaja večje tveganje za krvavitve zaradi možnega aditivnega učinka. V primeru sočasne uporabe zdravil, ki so povezana s tveganjem za krvavitve, je potrebna previdnost.

Antikoagulanti

Zdravilo Ibuem lahko ojača učinke antikoagulantov, kakršen je varfarin (glejte poglavje 4.4).

Antiagregacijska zdravila, trombolitiki in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI - selective serotonin reuptake inhibitors)

Večje tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

Alkohol

Večja toksičnost acetilsalicilne kisline, npr. alkohol lahko poveča tveganje za poškodbo prebavil, če se jemlje sočasno z acetilsalicilno kislino.

Diuretiki in antihipertenzivi

Nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID) lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek diuretikov in drugih antihipertenzivnih zdravil. Tako kot druga NSAID tudi acetilsalicilna kislina med sočasno uporabo z zaviralci ACE poveča tveganje akutne insuficience ledvic.

Ciklosporin in takrolimus

Sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil in ciklosporina ali takrolimusa naj bi po navedbah povečala nefrotoksični učinek ciklosporina ali takrolimusa. Med uporabo acetilsalicilne kisline s katerim od teh zdravil je treba spremljati delovanje ledvic.

Acetazolamid

Previdnost se priporoča pri sočasni uporabi salicilatov in acetazolamida, saj obstaja povečano tveganje za metabolično acidozo.

Levotiroksin

Salicilati, zlasti v odmerkih nad 2,0 g/dan, lahko zavrejo vezavo ščitničnih hormonov na nosilne beljakovine in tako sprva povzročijo prehodni porast prostih ščitničnih hormonov, ki mu sledi splošno

znižanje skupnih koncentracij ščitničnih hormonov. Kontrolirati je treba koncentracijo ščitničnih hormonov (glejte poglavje 4.4).

Cepivo proti noricam

Priporočljivo je, da bolniki ne dobijo salicilatov v razmaku šestih tednov po prejemu cepiva proti noricam. Pri uporabi salicilatov med okužbo z noricami so poročali o Reyevem sindromu.

Nikorandil

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo nikorandil in NSAID, vključno z acetilsalicilno kislino in lizin acetilsalicilatom, obstaja povečano tveganje za hude zaplete, kot so gastrointestinalne razjede, perforacija in krvavitve (glejte poglavje 4.4).

Tenofovir

Sočasno jemanje dizoprosiltenofovirata z NSAID lahko poveča tveganje za ledvično odpoved.

Paracetamol

Induktorji jetrnih encimov

Zdravila, ki inducirajo encime, kot so nekateri antiepileptiki (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, glutetimid), so v farmakokinetičnih študijah zmanjšala AUC paracetamola v plazmi na približno 60 %. Druge snovi, ki inducirajo encime (npr. rifampicin, barbiturati, šentjanževka), bi prav tako lahko zmanjšale koncentracijo paracetamola. Poleg tega je med uporabo največjega priporočenega odmerka paracetamola ob hkratnem zdravljenju z zdravili, ki inducirajo encime, verjetno tudi večje tveganje za okvaro jeter.

Tveganje za toksičnost paracetamola je lahko večje pri bolnikih, ki dobivajo druga potencialno hepatotoksična zdravila ali induktorje jetrnih mikrosomskih encimov, na primer določena antiepileptična zdravila (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, topiramid), rifampicin ali uživajo alkohol. Indukcija presnove povzroči večje nastajanje hepatotoksičnega oksidativnega presnovka paracetamola. Če količina tega presnovka preseže normalno vezavno zmogljivost glutationa, se pojavi hepatotoksičnost.

Alkohol

Kronično uživanje alkohola inducira jetrne encime in pomembno poveča tveganje za hepatotoksičnost paracetamola.

Propantelin

Sočasna uporaba zdravil, ki upočasnijo praznjenje želodčne vsebine, kot je propantelin, lahko upočasnijo absorpcijo paracetamola in podaljša čas do začetka njegovega delovanja.

Zdravila, ki popešijo praznjenje želodca (metoklopramid, domperidon)

Sočasna uporaba tega zdravila in zdravil, ki popešijo praznjenje želodca, kot sta metoklopramid ali domperidon, lahko poveča hitrost absorpcije paracetamola in skrajša čas do začetka njegovega delovanja.

Kloramfenikol

Sočasna uporaba paracetamola in kloramfenikola lahko občutno upočasnijo izločanje kloramfenikola in tako poveča tveganje za škodljive učinke. Med sočasnim zdravljenjem s paracetamolom in injekcijami kloramfenikola je priporočljivo spremljati koncentracijo kloramfenikola v plazmi.

Zidovudin

Sočasna uporaba paracetamola in zidovudina poveča nagnjenost k nevtropeniji. To zdravilo se sme sočasno s zidovudinom uporabljati le, če to svetuje zdravnik.

Izoniazid

Po nekaterih poročilih lahko izoniazid poveča hepatotoksičnost paracetamola. Med sočasno uporabo je treba posebno pozornost nameniti kliničnim in laboratorijskim znakom hepatotoksičnosti.

Lamotrigin

Med sočasno uporabo paracetamola in lamotrigina je bilo opisano zmanjšanje učinkovitosti lamotrigina ob povečanju njegovega jetrnega očistka.

Probenecid

Probenecid zavira vezavo paracetamola na glukuronsko kislino in tako za približno 2-krat zmanjša očistek paracetamola ter povzroča večjo toksičnost. Bolnikom, ki sočasno jemljejo probenecid, je treba zmanjšati odmerek paracetamola.

Holestiramin

Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola. Da bi dosegli največji analgetični učinek, se holestiramina ne sme dati še eno uro po uporabi paracetamola.

Antikoagulansi (varfarin in drugi antagonisti vitamina K)

Antikoagulantni učinek varfarina in drugih antagonistov vitamina K se lahko med dolgotrajno redno uporabo paracetamola poveča; posledica je večje tveganje za krvavitve. Občasni odmerki nimajo pomembnega učinka. Bolnikom, ki jemljejo paracetamol in antagoniste vitamina K, je treba kontrolirati ustreznost koagulacije in jih nadzirati glede krvavitvenih zapletov.

Vpliv paracetamola na laboratorijske preiskave

Jemanje paracetamola lahko vpliva na določanje koncentracije sečne kisline s fosfovolframovo kislino in koncentracije glukoze v krvi z glukoza-oksidazo-peroksidazo.

Flukloksacilin

Sočasna uporaba flukloksacilina in paracetamola lahko povzroči metabolično acidozo, zlasti pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za pomanjkanje glutaciona, npr. s sepsa, malnutricijo ali kroničnim alkoholizmom.

Kofein

Pri človeku je citokrom P450 1A2 (CYP1A2) glavni encim, ki sodeluje pri presnovi kofeina. Zato so možna medsebojna delovanja med kofeinom in učinkovinami, ki so substrati, zaviralci ali induktorji CYP1A2.

Kinolonski tip antibiotikov (kot sta ciprofloksacin in norfloksacin)

Sočasna uporaba zaviralcev giraze kinolonske vrste lahko upočasni odstranjevanje kofeina in njegovega presnovka paraksantina:

- Ciprofloksacin zavira presnovo kofeina. Zaradi tega se koncentracija kofeina v plazmi poveča do 2-krat.
- Študije s perfloksacinom so pokazale, da lahko njegov glavni presnovek norfloksacin za 2-krat zmanjša očistek kofeina.

Fenilpropanolamin

Fenilpropanolamin povzroči 4-kratno povečanje koncentracije kofeina v plazmi v primerjavi z monoterapijo. Pojavijo se lahko aditivni neželeni učinki na osrednje živčevje. Med kombiniranjem pitja kave (v količini, ki ustreza približno 1 g kofeina na dan) z jemanjem fenilpropanolamina (150 mg) so v enem primeru zabeležili pojav manične psihoze. Poleg tega so poročali, da ta kombinacija zviša krvni tlak bolj kot vsaka od obeh učinkovin posebej.

Fluvoksamin

Fluvoksamin *in vitro* močno zavira CYP 1A2. Eksperimentalne študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da fluvoksamin zmanjša očistek kofeina s 107 ml/min na 21 ml/min. Če sta fluvoksamin in kofein uporabljena sočasno, lahko to povzroči zastrupitev s kofeinom.

Karbamazepin

Karbamazepin pri otrocih inducira presnovo kofeina.

Klozapin

Uživanje kofeina vpliva na koncentracijo klozapina v plazmi. Ta se zmanjša za približno 50 %, če bolniki 5 dni uživajo prehrano brez kofeina. Koncentracija se poveča na začetno vrednost, ko začnejo bolniki znova normalno uživati kofein. Verjetni mehanizem tega je zavrtje presnove klozapina s CYP 1A2, ki ga povzroči kofein.

Litij

Kofein poveča očistek litija. V študiji pri bolnikih pa so opazili obratno: zmanjšanje uživanja kofeina s hrano je povzročilo približno 20 % porast ravni litija v plazmi.

Teofilin

Kofein zmanjša izločanje teofilina in tako lahko poveča njegove farmakodinamične in škodljive učinke.

Cimetidin, peroralni kontraceptivi, disulfiram

Cimetidin, peroralni kontraceptivi in disulfiram zmanjšajo razgradnjo kofeina v jetih.

Zdravila s sedativnim delovanjem

Kofein nasprotuje sedativnemu delovanju številnih snovi, kot so barbiturati, antihistaminiki itn.

Simpatikomimetiki, tiroksin

Kofein sinergistično ojača učinke snovi, ki povzročajo tahikardijo, na primer simpatikomimetikov, tiroksina itn.

Barbiturati in kajenje

Barbiturati in kajenje pospešijo razgradnjo kofeina.

Snovi efedrinskega tipa

Kofein poveča potencial snovi efedrinskega tipa za povzročitev zasvojenosti.

Kofein, paracetamol, acetilsalicilna kislina in potencial za zlorabo

Ni dokazov, da bi kofein povečal zmožnost analgetikov, kakršna sta acetilsalicilna kislina ali paracetamol, za povzročitev zasvojenosti. Čeprav je teoretično mogoče pričakovati takšno zmožnost, ni dokazov o možnosti za zlorabo med uporabo kofeina v kombinaciji z acetilsalicilno kislino ali paracetamolom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tega kombiniranega zdravila med nosečnostjo ni ustreznih podatkov. Zdravilo Ibuem vsebuje acetilsalicilno kislino, zato ga ženske v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne smejo uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ženska, ki želi zanositi, uporablja acetilsalicilno kislino, ali če jo uporablja v prvem oziroma drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši in uporaba čim krajša. Zaradi vsebnosti acetilsalicilne kisline je zdravilo Ibuem v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano.

Acetilsalicilna kislina

Odmerki od 100 do 500 mg/dan:

Z uporabo odmerkov nad 100 mg/dan pa do 500 mg/dan ni dovolj kliničnih izkušenj. Zato spodnja priporočila za odmerke 500 mg/dan in več veljajo tudi za ta razpon odmerkov.

Odmerki 500 mg/dan in več:

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka oz. ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje za pojav spontanih splavov in srčnih napak po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Epidemiološki podatki, ki so na voljo za acetilsalicilno kislino, kažejo večje tveganje za gastroshizo. V poskusih na živalih so opažali škodljive učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov poveča pre- in postimplantacijske izgube in embrio-fetalno smrtnost. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze ugotovili večjo incidenco različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se acetilsalicilne kisline ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če acetilsalicilno kislino uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če jo uporablja v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, zdravljenje pa čim kratkotrajnejše.

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

- kardiopulmonalne toksične učinke (s prezgodnjim zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- poslabšanje delovanja ledvic, ki lahko napreduje v ledvično odpoved z oligohidramnijem,

pri materi in novorojenčku ob koncu nosečnosti pa:

- podaljšajo čas krvavitve; to je antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi po zelo majhnih odmerkih,
- zavrto krčenje maternice in zaradi tega odložen ali podaljšan porod.

Zato je acetilsalicilna kislina v odmerkih nad 100 mg/dan v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirana.

Paracetamol

Veliko število podatkov pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod oziroma novorojenčka. Epidemiološke študije o razvoju živčevja pri otrocih, izpostavljenih paracetamolu in utero, kažejo nejasne rezultate. Če je klinično potrebno, se paracetamol lahko uporablja med nosečnostjo, vendar v čim manjšem še učinkovitem odmerku, čim krajši čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Kofein

Nekaj študij je pokazalo, da lahko uživanje velikih količin kofeina (več kot 200–300 mg/dan) poveča tveganje za spontani splav ali smrt ploda, zlasti v kombinaciji s kajenjem ali alkoholom oziroma pri uživanju izredno velikih količin kofeina (več kot 800 mg/dan).

Dojenje

Acetilsalicilna kislina, paracetamol in kofein v zelo majhnih količinah prehajajo v materino mleko. Če mati zaužije velike odmerke kofeina, to lahko vpliva na vedenje dojenega otroka; pojavi se lahko sitnost ali težave s spanjem.

Redni veliki odmerki acetilsalicilne kisline lahko vplivajo na strjevanje krvi pri novorojenčku. Poleg tega acetilsalicilna kislina med dojenjem ni priporočljiva zaradi tveganja za Reyev sindrom in zaradi hipoprotrombinemije s posledično krvavitvijo pri novorojenčku.

Paracetamol je med obdobjem dojenja dobra izbira, če je potreben za mater. Pri dojenih dojenčkih tudi med dolgotrajno uporabo paracetamola niso zabeležili neželenih učinkov z izjemo enega samega primera makulopapularnega izpuščaja.

V primeru kratkotrajne uporabe zdravila Ibuem v priporočenih odmerkih dojenja ni treba prekiniti. Vendar pa ima prednost monoterapija s paracetamolom. Zdravila Ibuem se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati daljši čas ali v večjih odmerkih.

Plodnost

Obstaja nekaj dokazov, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, škodljivo vplivajo na plodnost ženske preko vpliva na ovulacijo. Ta učinek je po prenehanju zdravljenja reverzibilen.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Vendar je treba bolnikom povedati, da se lahko med zdravljenjem z zdravilom Ibuem pojavijo neželeni učinki, kot so zaspanost in motnje vida, in da so v kliničnih študijah poročali o omotici in motnjah ravnotežja. Zato je pri upravljanju vozil in strojev potrebna previdnost. Če bolniki opazijo takšne simptome, se morajo izogibati omenjenim dejavnostim.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja preglednica povzema neželene učinke acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina razvrščene v skupine po terminologiji MedDRA ter njihove pogostnosti: 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).

V študijah, ki so bile primerjane s placebom in so zajele 1.143 bolnikov, zdravljenih s fiksno kombinacijo acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|------------|--|
| Psihiatrične motnje | pogosti | živčnost |
| | redki | agitiranost |
| Bolezni živčevja | pogosti | omotica |
| | redki | tremor |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | redki | vrtočlavica |
| Srčne bolezni | občasni | palpitacije |
| | redki | tahikardija |
| Bolezni prebavil | pogosti | bolečine v trebuhu, dispepsija, navzea |
| | občasni | bruhanje |
| | redki | driska, ezofagitis |
| Bolezni kože in podkožja | redki | hiperhidroza |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | redki | izčrpanost |

Spodaj so navedeni drugi neželeni učinki posameznih učinkovin fiksne kombinacije acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina oziroma njihovi neželeni učinki, ki se pojavljajo pogosteje, kot je navedeno zgoraj.

Acetilsalicilna kislina:

Spodnji seznam neželenih učinkov obsega vse doslej znane neželene učinke, ki so se pojavili med terapevtsko uporabo acetilsalicilne kisline, vključno z učinki pri dolgotrajno zdravljenih bolnikih z revmatizmom. Težave v prebavilih so med jemanjem večjih odmerkov verjetnejše.

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost | Neželeni učinek |
|---|-------------------|--|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | neznana | trombocitopenija, hemolitična anemija pri bolnikih s pomanjkanjem glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (glejte poglavje 4.4), pancitopenija, bicitopenija, aplastična anemija, odpoved kostnega mozga, agranulocitoza, nevtropenija, levkopenija |
| Bolezni imunskega sistema | občasni | preobčutljivost (kožne reakcije) |
| | redki | preobčutljivost (dispneja, hipotenzija, anafilaktični šok, angioedem, resne kožne reakcije, vključno z multifornim eritemom) |
| Bolezni endokrinega sistema | zelo redki | hipoglikemija |
| Bolezni živčevja | neznana | glavobol, omotica, somnolenca, stanje zmedenosti so lahko znaki prevelikega odmerjanja, intrakranialna krvavitev, ki je lahko smrtna, zlasti pri starejših |
| Očesne bolezni | neznana | okvara vida |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta | neznana | disakuza, tinitus |
| Žilne bolezni | neznana | krvavitev ^{1,2} , vaskulitis |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | neznana | nekardiogeni pljučni edem med kronično uporabo in v okviru preobčutljivostne reakcije na acetilsalicilno kislino |
| Bolezni prebavil | pogosti | bolečine v trebuhu, prebavne težave, kot so bolečine v želodcu, okultna kri, zgaga, navzea in bruhanje |
| | občasni | driska |
| | redki | razjeda in krvavitev v prebavilih*, ki lahko v zelo redkih primerih povzroči anemijo zaradi pomanjkanja železa |
| | zelo redki* | perforacija prebavil* |
| | neznana* | erozivni duodenitis*, erozivni gastritis*, kolitis*, akutni pankreatitis v okviru preobčutljivostne reakcije zaradi acetilsalicilne kisline |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | zelo redki | hipertransaminazemija, nenormalno delovanje jeter |
| | neznana | poškodbe jeter, pretežno hepatocelularne, kronični hepatitis |
| Bolezni sečil | zelo redki | okvara ledvic |
| | neznana | odpoved ledvic |
| Bolezni kože in podkožja | neznana | fiksna erupcija |

* Te reakcije so lahko povezane s krvavitvami, ni pa to nujno, in se lahko pojavijo ne glede na odmere acetilsalicilne kisline ter tako pri bolnikih z opozorilnimi simptomi ali anamnezo resnih gastrointestinalnih bolezni, kot pri bolnikih brez takšnih simptomov ali anamneze. Pri bolečinah v trebuhu, katranastemu blatu ali hematemezi je treba bolniku naročiti, naj preneha z jemanjem acetilsalicilne kisline in nemudoma obvesti zdravnika.

¹-V posameznih primerih lahko s smrtnim izidom.

²-Pojavijo se lahko naslednje vrste krvavitev: intrakranialna krvavitev, krvavitev v prebavilih, krvavitev iz nosu, krvavitev iz dlesni ali kožna krvavitev, lahko s podaljšanim časom strjevanja krvi – ta učinek lahko traja še 4 do 8 dni po uporabi ASA.

Paracetamol:

| Organski sistem po MedDRA | Pogostnost | Neželeni učinek |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|
|----------------------------------|-------------------|------------------------|

| | | |
|---------------------------------------|------------|---|
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | zelo redki | spremembe v številu krvnih celic celotne krvne slike (nenormalna celotna krvna slika), vključno s trombocitopenijo, levkopenijo, pancitopenijo in agranulocitozo |
| Bolezni imunskega sistema | zelo redki | preobčutljivost vključno z eritemom, urtikarijo, navzeo, angioedemom, hiperhidrozo, dispnejo, hipotenzijo in anafilaktičnim šokom, bronhospazem pri bolnikih, alergičnih na nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | redki | hipertransaminazemija |
| | neznana | citolitični hepatitis, ki lahko vodi v akutno jetrno odpoved |
| Bolezni kože in podkožja | redki | eritem |
| | zelo redki | hude kožne reakcije kot so toksična epidermalna nekroliza (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), akutna generalizirana eksantematozna pustuloza, fiksni medikamentozni izpuščaji (glejte poglavje 4.4) |

V časovni povezavi s sistemsko uporabo nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil so bili opisani posamezni primeri poslabšanj z okužbo povezanih vnetij (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa). Ti učinki so morda povezani s protivnetnim delovanjem nesteroidnih protivnetnih in protirevmatičnih zdravil. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim med zdravljenjem z zdravilom Ibuem pojavijo znaki nove okužbe ali se jim takšni znaki poslabšajo. Priporočljivo je preveriti, ali je indicirano protimikrobno ali antibiotično zdravljenje.

Ni podatkov, da bi fiksna kombinacija, uporabljena v skladu s priporočili, povečala obseg ali vrsto neželenih učinkov posameznih učinkovin, ali da bi razširila spekter takšnih učinkov.

Kofein v zdravilu Ibuem lahko povzroči nespečnost, nemir, tremor, tahikardijo in želodčne motnje.

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

Tveganje za zastrupitev, lahko s smrtnim izidom, je večje pri starejših bolnikih, otrocih, bolnikih z okvaro jeter, kronično zlorabo alkohola ali kronično podhranjenostjo, pa tudi pri bolnikih, ki hkrati s tem zdravilom jemljejo zdravila, ki inducirajo encime.

Simptomi in zdravljenje prevelikega odmerjanja acetilsalicilne kisline in paracetamola obsegajo vse posamezne simptome in terapevtske možnosti, po navadi opisane za zastrupitev z vsako od obeh učinkovin posamezno.

Acetilsalicilna kislina

Pri odraslih se lahko akutna zastrupitev z možnim smrtnim izidom pojavi po zaužitju enega odmerka 10 g ali več acetilsalicilne kisline, pri otrocih pa po zaužitju enega odmerka 3 g ali več. Smrt je po navadi posledica odpovedi dihalnih poti.

Simptomi akutne zastrupitve z acetilsalicilno kislino:

Koncentracija acetilsalicilne kisline v plazmi od 300 do 350 mikrogramov/ml ali več lahko povzroči toksične simptome, koncentracija približno od 400 do 500 mikrogramov/ml pa komatozna oz. smrtna stanja.

Poleg motenj acido-baznega ravnovesja so opažali motnje elektrolitskega ravnovesja (npr. hipokaliemijo), hipoglikemijo, izpuščaj na koži, pa tudi krvavitve v prebavilih, hiperventilacijo, tinitus, navzeo, bruhanje, motnje vida in sluha, glavobol, zmedenost in omotico. Hudi primeri prevelikega odmerjanja se lahko kažejo kot delirij, tremor, konvulzije, kratka sapa, napadi znojenja, eksikoza, hipertermija in koma.

V nasprotju s simptomi akutnega prevelikega odmerjanja se lahko kronično preveliko odmerjanje acetilsalicilne kisline kaže z motnjami, ki prizadenejo predvsem osrednje živčevje ("salicilizem", glejte poglavje 4.8).

Med akutnim in kroničnim prevelikim odmerjanjem acetilsalicilne kisline se lahko pojavi nekardiogeni pljučni edem (glejte poglavje 4.8).

Pri posameznikih z ustreznimi dispozicijami lahko uporabo velikih odmerkov spremljajo motnje acido-baznega ravnovesja pa tudi zadrževanje natrija in vode.

Paracetamol

Uporaba prekomerno velikih odmerkov paracetamola lahko povzroči zastrupitev s 24 do 48 urnim zamikom. Pri človeku lahko peroralna uporaba odmerkov več kot 6 g paracetamola (to je povezano s plazemsko koncentracijo od 200 do 300 mikrogramov/ml po 4 urah, od 100 do 150 mikrogramov/ml po 8 urah, od 50 do 80 mikrogramov/ml po 12 urah in od 30 do 45 mikrogramov/ml po 15 urah) povzroči okvaro jetrnih celic, ki vodi do jetrne kome s smrtnim izidom. Hepatotoksičnost paracetamola je neposredno odvisna od njegove koncentracije v plazmi. Tveganje za preveliko odmerjanje je večje pri bolnikih z boleznijo jeter. Sočasna uporaba induktorjev encimov in alkohola lahko povzroči okvaro jeter tudi v primeru uporabe netoksičnih odmerkov paracetamola. Brez povezave z zgoraj omenjenim je bila opisana tudi okvara ledvic zaradi nekroze tubulov.

Med simptomi zastrupitve s paracetamolom so lahko

- Navzea, bruhanje, anoreksija, bledica, bolečine v trebuhu, znojenje, zaspanost in splošno slabo počutje; na splošno se pojavijo v 24 urah po prevelikem odmerjanju paracetamola.
- Preveliko odmerjanje paracetamola lahko povzroči citolizo v jetrih, ta pa jetrnocelično insuficienco, krvavitve v prebavilih, metabolično acidozo, encefalopatijo, koma in smrt. V 12 do 48 urah po akutnem prevelikem odmerjanju se lahko pojavita zvišanje jetrnih transaminaz, laktat-dehidrogenaze in bilirubina ter znižanje protrombina.
- Drugi dan: izboljšanje subjektivnega zdravstvenega stanja, čeprav so lahko prisotne blage bolečine v trebuhu, povečanje jeter, zvišanje koncentracije bilirubina v plazmi, podaljšan tromboplastinski čas in zmanjšana diureza.
- Tretji dan: visoka koncentracija transaminaz, zlatenica, koagulopatija, hipoglikemija.

Povzroči lahko tudi pankreatitis, miokardne anomalije, akutno odpoved ledvic z akutno tubularno nekrozo in pancitopenijo.

Paracetamola se ne sme jemati daljše časovno obdobje ali v večjih odmerkih. Med enoletno uporabo dnevni odmerki 3,9 g in 2,9 g paracetamola so bili opisani primeri reverzibilnega kroničnega agresivnega hepatitisa. Peroralni dnevni odmerki, ki so povzročili okvaro jeter, so pri osebah brez alkoholizma približno 5,8 g; simptomi zastrupitve se pojavijo že po 3 tednih uporabe.

Kofein

Simptomi zastrupitve se lahko pojavijo že pri odmerku 1 g (15 mg/kg) kofeina, če je zaužit v kratkem času.

Simptomi zastrupitve s kofeinom

Praviloma sta zgodnja simptoma zastrupitve s kofeinom tremor in nemir, ki jima sledijo simptomi kot so navzea, bruhanje, tahikardija in stanje zmedenosti. Pri hudi zastrupitvi se poleg tega lahko pojavijo delirij, epileptični napadi, hipokaliemija, hiperglikemija, simptomi s strani osrednjega živčevja, kardiovaskularne reakcije, vključno z okvaro miokarda, supraventrikularna in ventrikularna aritmija, če je bila v kratkem času uporabljena velika količina.

Zdravljenje

Terapevtske možnosti za zdravljenje simptomov zastrupitve se ne razlikujejo od ukrepov, običajnih za zmanjšanje absorpcije učinkovin (izpiranje želodca in dajanje aktivnega oglja), z nadzorom ravnovesja vode in elektrolitov ter termoregulacije in motenj dihanja. Forsirana diureza ne pripomore k izločanju salicilatov, lahko pa povzroči pljučni edem, zato se je ne sme uporabljati. Uporabiti je mogoče infuzije natrijevega hidrogenkarbonata in kalijevega klorida.

V primeru suma na zastrupitev z zdravilom Ibuprofen je zaradi vsebnosti paracetamola koristno intravensko uporabiti dajalce SH-skupine, na primer N-acetilcistein; uporabiti jih je treba v prvih 10 urah, po predhodnem izpiranju želodca. Vendar lahko N-acetilcistein daje določeno zaščito tudi po 10 in še do 48 urah. V tem primeru se ga daje daljši čas. Želodec je treba izprati v prvih 6 urah od določitve koncentracije paracetamola v plazmi. Priporočljivo je serijsko spremljanje koncentracije paracetamola v plazmi in opravljanje testov delovanja jeter.

Uporaba dialize lahko zmanjša koncentracijo acetilsalicilne kisline in paracetamola v plazmi. Druge terapevtske možnosti za zdravljenje zastrupitve s paracetamolom je treba uporabljati glede na obseg, stopnjo, klinične simptome in ukrepe, ki se po navadi uporabljajo v intenzivni negi.

Simptome s strani osrednjega živčevja in epileptične napade zaradi zastrupitve s kofeinom je mogoče zdraviti z benzodiazepini, supraventrikularne tahikardije pa z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: analgetiki; paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov.

Oznaka ATC: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetik in antipiretik s precej šibkim protivnetnim delovanjem. Mehanizem njegovega delovanja še ni povsem pojasnjen. Ugotovljeno je, da paracetamol veliko močneje zavre možgansko kot periferno sintezo prostaglandinov. Paracetamol zavira tudi učinke endogenih pirogenov na hipotalamični termoregulacijski center; to je najverjetnejši mehanizem njegovega antipiretičnega delovanja.

Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina kot predstavnica salicilatov spada v skupino nesteroidnih protibolečinskih/protivnetnih farmacevtskih snovi. Je ester salicilne kisline; deluje analgetično, antipiretično in protivnetno. Mehanizem njenega delovanja je zavrtje ciklooksigenaze. To zavre nastajanje prostanooidov prostaglandina E₂, prostaglandina I₂ in tromboksana A₂. Acetilsalicilna kislina izrazito in ireverzibilno zavre agregacijo trombocitov.

Kofein

Kofein je ksantinski derivat, ki v terapevtskih odmerkih deluje predvsem kot antagonist adenozijskih receptorjev. To delovanje zmanjša zaviralni učinek adenozina na osrednje živčevje. Za kratek čas odpravi simptome utrujenosti ter spodbudi duševno motivacijo in zmogljivost.

Acetilsalicilna kislina in paracetamol imata različne komplementarne mehanizme delovanja in približno enako trajanje delovanja. Različni poskusi na živalih so pokazali, da imata aditivno analgetično in protivnetno delovanje. Farmakološka študija pri ljudeh je v eksperimentalnih okvirih ugotovila aditivno analgetično delovanje. Navajajo, da je relativna intenzivnost analgetičnega delovanja kombinacije acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina med 1,3 in 1,7 v primerjavi z enako količino acetilsalicilne kisline in paracetamola (vrednost 1,0, če sta uporabljena ločeno), zaradi česar je potrebna ustrezno manjša količina analgetikov. V različnih študijah je bil čas do začetka analgetičnega delovanja paracetamola zaradi kofeina od 19 do 45 % krajši (povprečne vrednosti iz študij). Čas do največjega analgetičnega delovanja acetilsalicilne kisline se je pod vplivom kofeina skrajšal na 50 %.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen med sočasno uporabo majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline zavre njen učinek na agregacijo trombocitov.

V eni študiji, v kateri je bil en enkratni odmerek 400 mg ibuprofena uporabljen v 8 urah pred ali v 30 minutah po zaužitju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg), se je učinek acetilsalicilne kisline na nastajanje tromboksana in agregacijo trombocitov zmanjšal. Toda zaradi omejitev teh podatkov in zaradi negotovosti glede ekstrapolacije podatkov *ex vivo* na klinično uporabo niso mogoči trdni sklepi v zvezi z redno uporabo ibuprofena; klinično pomemben učinek v primeru občasne uporabe ibuprofena ni verjeten.

V dvojno slepi, randomizirani, s placebom kontrolirani študiji enkratnega odmerka so raziskali učinkovitost kombinacije acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina v primerjavi z acetilsalicilno kislino (500 mg), paracetamolom (500 mg), kombinacijo acetilsalicilne kisline in paracetamola (500 mg in 400 mg), kofeinom (50 mg) in placebom pri akutnem tenzijskem glavobolu in migreni. Odmerjanje je bilo dve tableti vsakega. Primarni izid je bil "čas do doseženega 50 % zmanjšanja bolečine" in je bil s trojno kombinacijo boljši kot s primerjalnimi učinkovinami in placebom. 50 % zmanjšanje bolečine je bilo doseženo 1 uro in 5 minut po zaužitju trojne kombinacije in približno 15 minut pozneje po zaužitju acetilsalicilne kisline same ($p < 0,0398$) in paracetamola samega ($p < 0,0016$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Paracetamol

Peroralno uporabljeni paracetamol se pri človeku absorbira hitro in skoraj v celoti preko tankega črevesja. Največja koncentracija v plazmi je dosežena približno 0,5 do 2 uri po uporabi. Paracetamol se hitro in enakomerno porazdeli v vsa tkiva in prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Absolutna biološka uporabnost je med 65 % in 89 % in kaže, da je učinek prvega prehoda približno 20-40 %. Absorpcija je po zaužitju na prazen želodec hitrejša, vpliv na biološko uporabnost pa je le majhen.

Vezava na beljakovine v plazmi je nizka, čeprav se lahko v primeru prevelikega odmerjanja zviša, vendar komaj kdaj preseže 50 %. Encimska transformacija poteka predvsem v jetrih, zlasti z neposredno konjugacijo z glukuronsko kislino (60 %) in žveplovo (VI) kislino (35 %). Nastala majhna količina toksičnih presnovkov p-aminofenola in N-acetil-p-benzokinonimina (z N-hidroksilacijo) se veže z glutationom in cisteinom.

Presnovki se izločijo skozi ledvice. Plazemski razpolovni čas je od 1,5 do 2,5 ure, popolno izločanje je doseženo v 24 urah. Največji učinek in povprečno trajanje učinka (od 4 do 6 ur) približno korelirata s koncentracijo v plazmi. Manj kot 5 % odmerka se izloči nespremenjenega. Celotni očistek je približno 350 ml/min.

Acetilsalicilna kislina

Acetilsalicilna kislina se po peroralni uporabi absorbira v želodcu in črevesu. Acetilsalicilna kislina se pred absorpcijo, med njo in po njej pretvarja v salicilno kislino, ki je njen glavni aktivni presnovek. Vendar je učinkovina v tej obliki v prvih 20 minutah po peroralni uporabi prisotna predvsem v plazmi. Acetilsalicilna kislina in salicilna kislina se v veliki meri vežeta na beljakovine v plazmi in se hitro porazdelita po vsem telesu. Koncentracija acetilsalicilne kisline v plazmi hitro upade, koncentracija salicilne kisline v plazmi pa se poveča. Razpolovni čas acetilsalicilne kisline v plazmi je približno 15 minut, salicilne kisline pa po manjših odmerkih od 2 do 3 ure.

Vezava na beljakovine v plazmi je pri človeku odvisna od koncentracije; izmerili so vrednosti od 66 do 98 % (salicilna kislina). Po uporabi so acetilsalicilno kislino dokazali v cerebrospinalni tekočini in sinovijski tekočini. Salicilna kislina se izloča v materinem mleku in prehaja skozi placentno pregrado. Absolutna biološka uporabnost analgetičnih/antipiretičnih odmerkov je po peroralni uporabi od 60 do 70 %.

Salicilna kislina nastane s hitro cepitvijo acetilsalicilne kisline in se v glavnem odstrani s presnovo v jetrih. Presnovki vključujejo salicilurično kislino, salicilfenolglukuronid, salicilacilglukuronid, gentizinsko kislino in gentizurično kislino. Nastajanje obeh glavnih presnovkov, salicilurične kisline in salicilfenolnega glukuronida, se hitro zasiti in sledi Michaelis-Mentenovi kinetiki. Druge presnovne poti so procesi prvega reda. Posledično je povečanje koncentracije salicilne kisline v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja več kot sorazmerno odmerku.

Acetilna skupina se od acetilsalicilne kisline s hidrolizo delno loči že med prehodom skozi sluznico prebavil. Največja koncentracija v plazmi je dosežena po 0,3 do 2 urah (skupni salicilati). Kinetika izločanja acetilsalicilne kisline je močno odvisna od odmerka, ker ima presnova acetilsalicilne kisline omejeno zmogljivost (nihanje razpolovnega časa izločanja od 2 do 30 ur).

Uporabi 325 mg acetilsalicilne kisline sledi odstranjevanje prvega reda in razpolovni čas salicilne kisline v plazmi je od 2 do 3 ure. Če so uporabljeni veliki odmerki acetilsalicilne kisline, se razpolovni čas podaljša na 15 do 30 ur.

Po uporabi 250 mg acetilsalicilne kisline je bil razpolovni čas v plazmi 2,8 ure, po odmerku 1 g se je podaljšal na 5 ur in po odmerku 2 g na 9 ur. Salicilna kislina se izloča tudi nespremenjena v urinu, pri čemer se po tej poti izločena količina povečuje z večjim odmerkom in je odvisna od pH urina. Če je urin alkalen, se izloči 30 % odmerka, če je urin kisel, pa 2 % odmerka.

Kofein

Absorpcijski razpolovni čas kofeina je od 2 do 13 minut, po peroralni uporabi pa se skoraj v celoti absorbira. Po odmerku 5 mg je C_{max} od 9 do 10 mikrogramov/ml dosežena v 30 do 40 minutah. Biološka uporabnost peroralno uporabljenega kofeina je skoraj popolna. Njegova zmožnost za vezavo na beljakovine v plazmi sega od 30 do 40 %, njegov volumen porazdelitve pa je od 0,52 do 1,06 l/kg. Kofein se porazdeli v vse razdelke, hitro prehaja skozi krvno-možgansko in placentno pregrado in se izloča tudi v materino mleko.

Plazemski razpolovni čas kofeina je od 4,1 do 5,7 ure, kaže pa velika inter- in intraindividualna nihanja. Izmerjene so bile tudi vrednosti od 9 do 10 ur. Kofein in njegovi presnovki se izločajo predvsem skozi ledvica. V urinu zbranem tekom 48 ur so našli do 86 % uporabljenega odmerka, od tega je bilo le 1,8 % nespremenjenega kofeina. Glavni presnovki so 1-metilsečna kislina (12–38 %), 1-metilksantin (8–19 %) in 5-acetilamino-6-amino-3-metiluracil (15 %). Vsebnost v blatu je bila le od 2 do 5 % odmerka. Glavni presnovek je bila 1,7-dimetilsečna kislina, ki predstavlja 44 % celotne količine.

Acetilsalicilna kislina in paracetamol imata podobno hitrost absorpcije in čas do največje koncentracije v plazmi. Koraki njune biotransformacije so brez medsebojnih vplivov, učinkovini pa medsebojno ne ovirata izločanja skozi ledvica.

Zaradi kombinacije 3 učinkovin so prisotne količine posameznih sestavin majhne. Zato ni opaznega nasičenja eliminacijskih procesov in tudi ne posledičnega tveganja za podaljšanje razpolovnega časa ali toksičnost. Absorpcija vseh učinkovin je hitra in so med seboj kompatibilne, kar zadeva njihove farmakokinetične lastnosti. Relevantnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kronična/subkronična toksičnost

Pri laboratorijskih živalih so poročali o okvari ledvic, npr. papilarni ali tubularni nekrozi epiteljskih celic, razjedah in krvavitvah v prebavilih (acetilsalicilna kislina) ter o intersticijskem nefritisu in hepatotoksičnih učinkih (paracetamol), če so bili veliki odmerki acetilsalicilne kisline in/ali paracetamola uporabljeni dolgo časa. Vzroka za te spremembe naj bi bila tako mehanizem delovanja paracetamola (glejte zgoraj) kot njegova presnova. Presnovke, odgovorne za toksične učinke, in z njimi povezane spremembe organov so ugotovili tudi pri človeku.

V študijah na živalih je acetilsalicilna kislina povzročila razjede in krvavitve v prebavilih. V primeru uporabe velikih odmerkov acetilsalicilne kisline za akutno ali kronično zdravljenje so poročali o okvari ledvic.

V poskusu na živalih je kofein povzročil razjede v prebavilih ter okvaro jeter in ledvic, če so bili dolgo časa uporabljeni veliki, terapevtsko nerelevantni odmerki. Na podlagi rezultatov poskusov na živalih ni mogoče izključiti možnosti večjega draženja prebavil, če je uporabljena kombinacija, ki preseže draženje, povzročeno s posameznimi učinkovinami.

Podatki o uporabi kombinacije paracetamola in kofeina pri podganah in miših so pokazali nasprotujoče si rezultate, kar zadeva možnost večjega hepatotoksičnega tveganja kombinacije. Iz poskusov na živalih so na voljo tudi dokazi, da vsebnost acetilsalicilne kisline v kombinaciji zmanjša hepatotoksični potencial paracetamola. Trenutno ni mogoče razjasniti pomena teh izsledkov za človeka.

V 26-tedenski študiji toksičnosti kombinacije acetilsalicilne kisline, paracetamola in kofeina (razmerje 5/4/1) pri podganah so ugotovili nedvomne znake z acetilsalicilno kislino povezanih toksičnih učinkov na prebavila (erozije), vključno s poginom živali. Ni pa bilo dokazov o povečani nefrotoksičnosti. Izpostavljenost trojni kombinaciji ni povečala organotoksičnosti v primerjavi s posameznimi sestavinami. Na kinetiko acetilsalicilne kisline in paracetamola ni vplivala ne kombinacija obeh učinkovin ne dodatek kofeina.

Mutageni in kancerogeni potencial

Acetilsalicilna kislina je glede mutagenih učinkov obširno raziskana *in vitro* in *in vivo*. Na podlagi povzetka izsledkov ni utemeljenega suma na mutageno delovanje.

Obsežne študije niso pokazale pomembnega genotoksičnega tveganja paracetamola v terapevtskih, tj. netoksičnih odmerkih.

Podobno kot drugi metilksantini lahko tudi kofein *in vitro* povzroči prelom kromosomov. Povzetek znanstvenih raziskovalnih študij presnove in mutagenosti kofeina kaže, da *in vivo* ni pričakovati mutagenih učinkov.

Dolgoročne študije pri miših in podganah niso pokazale kancerogenih učinkov paracetamola, acetilsalicilne kisline in kofeina. Dolgoročnih študij s kombinacijo teh treh snovi niso izvedli.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Paracetamol, acetilsalicilna kislina in kofein prehajajo skozi placentno.

Študije na živalih ne kažejo znakov okvar ploda zaradi paracetamola. Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

V poskusih na več živalskih vrstah so pokazali, da imajo salicilati teratogene učinke. Opisane so bile motnje implantacije, embrio- in fetotoksični učinki, kot tudi motena sposobnost učenja pri mladičih po prenatalni izpostavljenosti.

Pri podganah so med uporabo zelo velikih odmerkov kofeina (več kot 100 mg/kg telesne mase) opazili embrio- in fetotoksične učinke, teratogenih učinkov pa ne.

Pri podganah, ki so dobile zelo velike peroralne odmerke acetilsalicilne kisline in paracetamola, so opazili učinke na moda, obmodke in spermatogenezo ter umrljivost po implantaciji. Pri podganah in miših so zelo veliki odmerki kofeina vplivali na smrtnost po implantaciji in na indeks plodnosti. Klinični pomen teh učinkov ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat
Koruzni škrob
Silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
Stearinska kislina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrsta ovojnine

Pretisni omot: neprozorna PVC folija, prevlečena s PVdC, in folija iz aluminija s termoformirajočo plastjo ali neprozorna PVC folija, prevlečena s PVdC, in zaporna folija iz aluminija/papirja.

Zunanja ovojnina: papirnata zloženka (škatla). Vsaka papirnata zloženka vsebuje navodilo za uporabo.

Velikosti pakiranj

10 tablet (1 x 10 tablet), 20 tablet (2 x 10 tablet)

12 tablet (1 x 12 tablet), 24 tablet (2 x 12 tablet)

En pretisni omot vsebuje 10 ali 12 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

sanofi-aventis d.o.o.
Letališka cesta 29A, 1000 Ljubljana
Slovenija

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

H/13/00756/001-008

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

Datum prve odobritve: 02. 12. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 05.06.2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.10.2019