

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals 1000 mg/300 mg raztopina za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 10 mg paracetamola in 3 mg ibuprofena (v obliki natrijevega ibuprofenat dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:  
35 mg natrija v 100 ml (0,35 mg/ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina, brez vidnih delcev, s pH med 6,3 in 7,3 in osmolalnostjo med 285 in 320 mOsmol/kg.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals je indicirano za kratkotrajno simptomatsko zdravljenje akutne zmerne bolečine pri odraslih, kadar je intravensko dajanje klinično upravičeno in/ali kadar drugi načini dajanja niso možni.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Za intravensko dajanje in kratkotrajno uporabo za največ dva dni. Možnost pojava neželenih učinkov je mogoče zmanjšati z uporabo najnižjega še učinkovitega odmerka za najkrajši čas, ki je potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

##### ***Odrasli (teža > 50 kg)***

Ena viala (100 ml) zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals v obliki 15-minutne infuzije vsakih 6 ur, če je potrebno. Ne prekoračite skupnega dnevnega odmerka štirih vial (400 ml), kar ustreza 4000 mg (4 g) paracetamola in 1200 mg ibuprofena.

##### ***Odrasli (teža ≤ 50 kg)***

Pri odraslih, ki tehtajo 50 kg ali manj, je treba odmerek prilagoditi glede na težo, in sicer v odmerku 1,5 ml/kg v obliki 15-minutne infuzije vsakih 6 ur, če je potrebno. To ustreza največjemu enkratnemu odmerku 75 ml (zavržite preostalo zdravilo v viali) in skupnemu dnevniemu odmerku 3000 mg (3 g) paracetamola in 900 mg ibuprofena.

### ***Pediatrična populacija***

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals je kontraindicirano pri bolnikih, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.3).

### ***Posebne populacije***

#### *Starejši*

Pri izbiri odmerka za starejšega bolnika je potrebna previdnost, običajno začenjamo z najnižjim odmerkom, saj je pri tej skupni bolnikov pogosteje prisotno zmanjšano delovanje jeter, ledvic ali srca, sočasne bolezni ali druga zdravljenja z zdravil.

Pri starejših obstaja večje tveganje za resne posledice neželenih učinkov. Če je nesteroidni antirevmatik potreben, je treba uporabiti najnižji še učinkovit odmerek v najkrajšem možnem času. Zdravljenje je treba redno ocenjevati in ga prekiniti, kadar ni opaziti koristi ali če se pojavi intoleranca. Med zdravljenjem z nesteroidnimi antirevmatiki je treba bolnika redno spremljati glede krvavitve iz prebavil.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic je pri odmerjanju ibuprofena potrebna previdnost. To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.3).

Odmerjanje je treba določiti individualno. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je treba zmanjšati začetni odmerek. Uporabiti je treba čim nižji odmerek v najkrajšem času, ki zadostuje za obvladovanje simptomov. Treba je spremljati delovanje ledvic (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Uporaba paracetamola v višjih od priporočenih odmerkov lahko privede do hepatotoksičnosti in celo odpovedi jeter in smrti. Pri bolnikih z dodatnimi dejavniki tveganja za hepatotoksičnost, kot so hepatocelularna insuficienca, kronični alkoholizem, kronična podhranjenost (majhne rezerve glutaciona v jetrih) ali dehidracija, skupnega dnevnega odmerka 3000 mg (3 g) paracetamola ne bi smeli preseči.

To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.3). Pri bolniku s simptomi in/ali znaki, ki kažejo na disfunkcijo jeter ali z nenormalnimi vrednostmi jetrnih testov, je treba oceniti možnost za razvoj hujše jetrne reakcije, medtem ko je treba zdravljenje z ibuprofenom in zdravilom Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals prekiniti. Če se razvijejo klinični znaki in simptomi, ki so značilni za jetrno bolezen, ali če se pojavijo sistemski znaki (npr. eozinofilija, izpuščaji itd.), je treba zdravljenje z zdravilom Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals prekiniti.

### **Način uporabe**

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals je treba dajati v obliki 15-minutne intravenske infuzije.

Navpično vbodite 0,8 mm iglo (21 merilno iglo) skozi zamašek viala na posebej označenem mestu in izvlecite raztopino iz viala.

Pri bolnikih, lažjih od 50 kg, za katere ni potrebna polna viala (100 ml), je treba infundirati ustrezno količino in preostalo raztopino zavreči (glejte tudi poglavje 6.6).

Kot za vse raztopine za infundiranje, ki so na voljo v steklenih vialah velja, da je treba infundiranje, zlasti proti koncu, natančno spremljati, ne glede na pot uporabe. Spremljanje proti koncu infundiranja je še zlasti pomembno pri infundiranju s centralnim venskim dostopom, da se prepreči zračna embolija.

### 4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano za uporabo:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo za paracetamol, ibuprofen, druga nesteroidna protivnetna zdravila ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (stopnje IV po NYHA);
- pri bolnikih z aktivnim alkoholizmom, ker so lahko bolniki, ki kronično prekomerno uživajo alkohol nagnjeni k hepatotoksičnosti (zaradi vsebnosti paracetamola);
- pri bolnikih, pri katerih se je po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil pojavila astma, urtikarija ali alergijske reakcije;
- pri bolnikih z krvavitvijo ali perforacijo v prebavilih v preteklosti, v povezavi s predhodnim zdravljenjem z NSAID;
- pri bolniku z aktivno ali anamnezno ponavljajoče se peptične razjede/krvavitvami (dve ali več različnih epizod dokazane razjede ali krvavitve);
- pri bolnikih s hudo jetrno odpovedjo ali hudo ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.4.);
- pri bolnikih s cerebrovaskularno ali drugo aktivno krvavitvijo;
- pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi in stanji, ki vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvam;
- pri bolnikih s hudo dehidracijo (ki jo povzroči bruhanje, driska ali premajhen vnos tekočine);
- v tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- pri bolnikih, mlajših od 18 let.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pojav neželenih učinkov je mogoče zmanjšati z najkrajšo uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka, ki še zadostuje za nadzor simptomov. Zdravilo je namenjeno kratkotrajni uporabi, zato ne priporočamo uporabe dlje kot 2 dni.

Izogibati se je treba uporabi zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2.

Da bi se izognili nevarnosti prevelikega odmerjanja,

- preverite, da druga zdravila ne vsebujejo paracetamola,
- upoštevajte največje priporočene odmerke (glejte poglavje 4.2).

#### ***Kardiovaskularni trombotični dogodki***

Klinične študije kažejo, da je uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg na dan), lahko povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možganska kap). Na splošno epidemiološke študije ne kažejo povečanega tveganja za arterijske trombotične dogodke pri uporabi nizkih odmerkov ibuprofena (npr. 1200 mg na dan).

Bolnike z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II-III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo lahko zdravimo z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg na dan).

Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni visoki odmerki ibuprofena (2400 mg na dan).

### ***Okvara jeter***

Uporaba paracetamola v višjih od priporočenih odmerkov lahko privede do hepatotoksičnosti in celo odpovedi jeter in smrti. Prav tako bi morali pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali zgodovino jetrnih bolezni v preteklosti in pri bolnikih, ki se dlje časa zdravijo z ibuprofenom ali paracetamolom, redno spremljati delovanje jeter, saj naj bi imel ibuprofen manjši in prehodni učinek na jetrne encime. Pri bolnikih, ki kažejo znake poslabšanja delovanja jeter je priporočljivo zmanjšanje odmerka. Pri bolnikih, pri katerih se razvije huda odpoved jeter, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

Tako pri ibuprofenu kot pri drugih nesteroidnih protivnetnih zdravilih, so poročali o redkih ampak hudih jetrnih reakcijah, vključno z zlatenico in primeri smrtnega hepatitisa. Če nenormalne vrednosti jetrnih testov vztrajajo ali se poslabšajo ali če se razvijejo klinični znaki in simptomi, značilni za jetrno bolezen, ali če se pojavijo sistemski znaki (npr. eozinofilija, izpuščaji itd.), je treba ibuprofen ukiniti. Za obe učinkovini poročajo, da povzročata hepatotoksičnost in celo odpoved jeter, zlasti paracetamol.

### ***Okvara ledvic***

Paracetamol se lahko pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo uporablja brez prilagajanja odmerka. Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično odpovedjo obstaja minimalna nevarnost toksičnosti paracetamola. Vendar pa je potrebna previdnost pri uvedbi zdravljenja z ibuprofenom pri bolnikih z dehidracijo. Dva glavna presnovka ibuprofena se izločata predvsem z urinom in poslabšanje delovanja ledvic lahko povzroči njihovo kopičenje. Pomen tega ni znan. Pri uporabi NSAID poročajo, da povzročajo nefrotoksičnost v različnih oblikah: intersticijski nefritis, nefritični sindrom in odpoved ledvic. Okvara ledvic zaradi uporabe ibuprofena je ponavadi reverzibilna. Pri bolnikih z ledvično, srčno ali jetrno okvaro ter pri tistih, ki jemljejo diuretike in zaviralce ACE, in pri starejših je potrebna previdnost, saj lahko uporaba NSAID povzroči poslabšanje delovanja ledvic. Odmerek naj bo čim manjši, pri teh bolnikih pa je treba spremljati delovanje ledvic. Pri bolnikih, pri katerih se razvije huda odpoved ledvic, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.3).

### ***Sočasna uporaba zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev angiotenzina, protivnetnih zdravil in tiazidnih diuretikov***

Uporaba zdravil, ki zavirajo ACE (ACE inhibitorjev ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev), protivnetnih zdravil (NSAID ali zaviralcev COX-2) in tiazidnih diuretikov hkrati, poveča tveganje za okvaro ledvic. To vključuje uporabo zdravil s fiksno kombinacijo, ki vsebujejo več kot en razred zdravil. Pri kombinirani uporabi teh zdravil je potrebno pogostejše spremljanje serumskega kreatinina, zlasti ob uvedbi kombinacije. Kombinacijo zdravil iz teh treh razredov je treba uporabljati previdno, zlasti pri starejših bolnikih ali tistih z že obstoječo okvaro ledvic.

### ***Starejši***

Zmanjšanje priporočenega odmerjanja ni potrebno. Vendar je treba pri uporabi ibuprofena biti previden, pri odraslih starejši od 65 let, kjer je potrebno upoštevati pridružene bolezni in sočasno uporabljena zdravila, zaradi povečanega tveganja za neželene učinke, zlasti srčno popuščanje, razjede prebavil in okvare ledvic.

### ***Hematološki učinki***

O krvnih diskrazijah so poročali redko. Bolnike, ki so na dolgotrajni terapiji z ibuprofenom, je potrebno redno hematološko spremljati.

### ***Anafilaktoidne reakcije***

Kot običajna praksa med intravensko infuzijo je priporočljivo natančno spremljanje bolnika, zlasti na začetku infuzije, da se odkrije kakršna koli anafilaktična reakcija, ki jo povzroči zdravilna učinkovina ali pomožne snovi.

Zelo redko opazimo hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok). Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po dajanju zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals je treba zdravljenje prekiniti in uvesti simptomatsko zdravljenje. Medicinsko potrebne ukrepe, v skladu s simptomi, mora uvesti strokovno osebje.

### ***Okvare koagulacije***

Tako kot drugi nesteroidni antirevmatiki lahko tudi ibuprofen zavira agregacijo trombocitov. Pri zdravih osebah je pokazalo, da ibuprofen podaljša čas krvavitve (vendar v mejah normale). Ker je ta dolgotrajni učinek krvavitve pri bolnikih z osnovnimi hemostatskimi okvarami lahko pretiran, je treba izdelke, ki vsebujejo ibuprofen, uporabljati previdno pri osebah z lastnimi okvarami koagulacije in tistih, ki so na antikoagulacijskem zdravljenju. Bolnike z motnjami strjevanja krvi ali tiste, ki so v operaciji, je treba nadzorovati. Za uporabo pri bolnikih takoj po velikem operativnem posegu je potrebna posebna zdravstvena pozornost.

### ***Učinki na prebavila***

Med zdravljenjem z vsemi vrstami NSAID so poročali o krvavitvah, razjedah in perforacijah v prebavilih, lahko s smrtnim izidom; pojavijo se lahko kadarkoli med zdravljenjem z ali brez opozorilnih simptomov ali anamneze hudih gastrointestinalnih dogodkov.

Tveganje za krvavitve, razjede ali perforacije v prebavilih se pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo povečuje s povečevanjem odmerkov, še zlasti, če je bila prisotna tudi krvavitev ali perforacija (glejte poglavje 4.3); tveganje se povečuje z odmerkom tudi pri starejših bolnikih. Pri takšnih bolnikih je treba začeti zdravljenje z najmanjšim možnim odmerkom.

Pri takšnih bolnikih je potrebno razmisliti o uporabi zdravil za zaščito sluznice (npr. misoprostola ali zaviralcev protonske črpalke); to velja tudi za bolnike, ki dobivajo majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke na prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5). Bolnikom z anamnezo toksičnih učinkov na prebavilih, zlasti starejšim bolnikom, je treba naročiti, naj bodo pozorni na vsak nenavaden abdominalni simptom (zlasti na krvavitev iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci prevzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Zaradi vsebnosti ibuprofena je treba zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) in bolnikih s porfirijo.

Pri starejših bolnikih obstaja med zdravljenjem z NSAID večje tveganje za pojav neželenih učinkov, zlasti krvavitve in perforacij v prebavilih, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2).

Če se pri bolniku pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba z zdravljenjem prenehati.

### ***Hipertenzija***

NSAID lahko privedejo do nove hipertenzije ali poslabšanja že obstoječe hipertenzije, bolniki, ki jemljejo antihipertenzivna zdravila z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, pa imajo lahko moten antihipertenzivni odziv. Pri predpisovanju nesteroidnih protivnetnih zdravil bolnikom s hipertenzijo priporočamo previdnost. Med začetkom zdravljenja z nesteroidnimi antirevmatiki in v rednih presledkih je treba krvni tlak natančno nadzorovati.

### ***Odpoved srca***

Bolnike z anamnezo zastajanja tekočine ali srčnega popuščanja je treba ustrezno spremljati, ker so v povezavi z zdravljenjem z NSAID poročali o zastajanju tekočine in edemih.

### ***Hude kožne reakcije***

V zvezi z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) so poročali o resnih kožnih reakcijah, pri čemer so bile nekatere od njih smrtne, vključno z ekfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da te reakcije bolnike najbolj ogrožajo v zgodnjem obdobju zdravljenja, saj se reakcija večinoma pojavi v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Ibuprofen je treba ukiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj in lezije na sluznicah, ali drugih znakov preobčutljivosti.

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome resnih kožnih reakcij in se ob prvih znakih izpuščaja na koži ali kakršnih koli drugih znakov preobčutljivosti posvetovati s svojim zdravnikom.

Izjemoma so lahko norice vir resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkivih. Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh okužb. Zato se je v primeru noric priporočljivo izogibati uporabi zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals.

### ***Obstoječa astma***

Zdravil, ki vsebujejo ibuprofen, ne smemo dajati bolnikom z astmo, občutljivo na acetilsalicilno kislino. Potrebna je previdna uporaba pri bolnikih s predhodno že obstoječo astmo.

### ***Oftalmološki učinki***

Pri NSAID so opazili neželene oftalmološke učinke; zato je potrebno pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, pojavijo motnje vida, opraviti oftalmološki pregled.

### ***Aseptični meningitis***

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so dobivali ibuprofen, opazili aseptični meningitis. Čeprav je njegov pojav najbrž verjetnejši pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom in sorodnimi boleznimi vezivnega tkiva.

### ***Možni vplivi na laboratorijske preiskave***

Z uporabo trenutnih analitičnih sistemov paracetamol ne povzroča motenj v laboratorijskih preiskavah. Vendar obstajajo nekatere metode, pri katerih obstaja možnost laboratorijskih motenj, kot je opisano spodaj:

#### ***Urinski testi***

Paracetamol v terapevtskih odmerkih lahko moti določanje 5-hidroksindol-ocetne kisline (5HIAA) in povzroči lažno pozitivne rezultate. Lažne določitve je mogoče odpraviti tako, da se izognemo zaužitju paracetamola nekaj ur pred in med odvzemom vzorca urina.

### ***Prikritje simptomov osnovnih okužb***

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals 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 Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals daje zaradi povišane telesne temperature ali lajšanja bolečine v povezavi z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

### ***Podaljšana uporaba analgetikov***

Pri podaljšani uporabi katerega koli zdravila proti bolečinam se lahko pojavi glavobol, ki se ne sme zdraviti s povečanim odmerkom zdravila.

### ***Flukloksacilin***

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.

### ***Posebni previdnostni ukrepi***

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost ženske. Učinek je reverzibilen po prenehanju zdravljenja.

Ibuprofen je treba uporabljati le po strogi oceni koristi/tveganja pri bolnikih s prirojeno motnjo presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).

Ob sočasni uporabi alkohola in NSAID se lahko povečajo neželeni učinki, povezani z učinkovino, zlasti tisti, ki vplivajo na prebavila ali osrednji živčni sistem.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z določenimi stanji, ki se lahko poslabšajo:

- pri bolnikih, ki alergično reagirajo na druge snovi, saj tudi pri uporabi tega zdravila obstaja povečano tveganje za pojav preobčutljivih reakcij.
- pri bolnikih, ki trpijo zaradi senega nahoda, nosnih polipov ali kroničnih obstruktivnih dihalnih motenj, saj obstaja povečano tveganje za pojav alergijske reakcije. Te se lahko kažejo kot napadi astme (ti analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

To zdravilo vsebuje 35,06 mg natrija na 100 ml viala, kar ustreza 1,75% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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

Tega zdravila se ne sme jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilno kislino, salicilate ali z drugimi protivnetnimi zdravili (NSAID), razen po navodilih zdravnika.

### **Ibuprofen:**

Kot pri drugih zdravilih, ki vsebujejo ibuprofen, se je treba tudi pri zdravilu Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals, izogibati naslednjim kombinacijam

- *Skupina dikumarolov:* NSAID lahko povečajo učinek antikoagulantov, kakršen je varfarin. Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen stopnjuje učinke varfarina na čas krvavitve. NSAID in zdravila iz skupine dikumarolov se presnavljajo z istim encimom, CYP2C9.
- *Antitrombotiki:* NSAID se ne sme uporabljati skupaj z antitrombotiki, kakršen je tiklopidin, ker takšna kombinacija aditivno zavira delovanje trombocitov (glejte spodaj).
- *Metotreksat:* NSAID zavirajo tubularno sekrecijo metotreksata; posledica so lahko tudi nekatere presnovne interakcije z zmanjšanjem očistka metotreksata. Tveganje za potencialno interakcijo med nesteroidnim protivnetnim zdravilom in metotreksatom je treba upoštevati tudi v povezavi z zdravljenjem z majhnim odmerkom metotreksata, zlasti pri bolnikih z okvaro ledvic. Kadar koli je potrebno kombinirano zdravljenje, je treba nadzorovati delovanje ledvic. Previdnost je potrebna, če se v roku 24 ur dajejo nesteroidna protivnetna zdravila in metotreksat, saj se lahko nivo metotreksata v

plazmi poveča, kar vodi v povečano toksičnosti. Zato se je pri zdravljenju z metotreksatom v velikih odmerkih potrebno izogibati predpisovanju nesteroidnih protivnetnih zdravil.

- *Acetilsalicilna kislina*: Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov. Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da lahko redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).
- *Litij*: Ibuprofen zmanjša ledvični očistek litija, zato se nivo litija v serumu lahko poveča. Tej kombinaciji se je treba izogniti, razen če je mogoče pogosto kontrolirati litij v serumu in po potrebi zmanjšati odmerek litija.
- *Srčni glikozidi*: NSAID lahko poslabšajo srčno popuščanje, zmanjšajo glomerularno filtracijo in zvišajo raven srčnih glikozidov v plazmi (npr. digoksina).
- *Mifepriston*: Zaradi antiprostaglandinskih lastnosti nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), vključno z acetilsalicilno kislino, se teoretično lahko pojavi zmanjšanje učinkovitosti tega zdravila. Malo podatkov nakazuje, da sočasna uporaba NSAID na dan dajanja prostaglandina nima neugodnega vpliva na učinke mifepristona ali prostaglandina na cervikalno dozorevanje ali krčljivost maternice ter ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- *Zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II*: Pri bolnikih z okvaro ledvic (npr. dehidriranih in/ali starejših bolnikih) obstaja večje tveganje za akutno, po navadi reverzibilno odpoved ledvic med hkratno uporabo zaviralcev ACE ali antagonistov angiotenzina II in NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2. To kombinacijo je zato treba previdno uporabljati pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti pri starejših bolnikih. Bolnike je treba ustrezno hidrirati in preveriti delovanje ledvic po uvedbi kombiniranega zdravljenja in nato v rednih intervalih med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).
- *Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta*: NSAID zavirajo antihipertenzivnemu učinku antagonistov adrenergičnih receptorjev beta.
- *Sulfonilsečnine*: Poročajo o redkih primerih hipoglikemije pri bolnikih, zdravljenih s sulfonilsečninami, ki so dobivali ibuprofen.
- *Zidovudin*: Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartroze in hematome pri HIV (+) hemofilikih, ki hkrati dobivajo zidovudin in ibuprofen.
- *Kinolonski antibiotiki*: podatki na živalih kažejo, da lahko zdravila iz skupine NSAID povečajo tveganje za nastanek konvulzij, povezanih s kinolonskimi antibiotiki. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila iz skupine NSAID in kinolonske antibiotike, je lahko tveganje za nastanek konvulzij povečano.
- *Tiazidi, tiazidom sorodna zdravila in diuretiki zanke*: NSAID lahko preprečijo diuretični učinek furosemida in bumetanida, verjetno preko zaviranja sinteze prostaglandinov. Prav tako lahko preprečijo antihipertenzivni učinek tiazidov.
- *Diuretiki, ki varčujejo s kalijem*: Sočasna uporaba lahko povzroči hiperkaliemijo.
- *Aminoglikozidi*: NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.
- *Selektivni zaviralci prevzema serotonina (SSRI)*: SSRI in NSAID so povezani s večjim tveganjem za krvavitve, npr. v prebavilih. Kombinirano zdravljenje še poveča to tveganje. Mehanizem je morda povezan z manjšim privzemom serotonina v trombocite (glejte poglavje 4.4).
- *Ciklosporin*: Sočasna uporaba NSAID in ciklosporina lahko domnevno poveča tveganje nefrotoksičnih učinkov zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. V primeru kombiniranega zdravljenja je zato potrebno natančno kontrolirati delovanje ledvic.
- *Kaptopril*: Eksperimentalne študije kažejo, da ibuprofen zavira učinek kaptoprila na izločanje natrija.
- *Takrolimus*: Sočasna uporaba takrolimusa in zdravil iz skupine NSAID lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost zaradi zmanjšane sinteze prostaciklinov v ledvicah. Zato je treba v primeru kombiniranega zdravljenja natančno kontrolirati delovanje ledvic.



- *Kortikosteroidi*: Sočasno zdravljenje poveča tveganje za razjede ali krvavitve v prebavilih.
- *Zaviralci CYP2C9*: Sočasna uporaba ibuprofena z zaviralci CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili za približno 80 do 100% večjo izpostavljenost S (+) – ibuprofenu. Med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP2C9 je treba pretehtati zmanjšanje odmerka ibuprofena, zlasti če so veliki odmerki ibuprofena uporabljeni z vorikonazolom ali flukonazolom.
- *Fenitoin*: Pri sočasnem zdravljenju z ibuprofenom se lahko povečajo plazemske koncentracije fenitoina, zato se lahko poveča tveganje za toksičnost.
- *Probenecid in sulfipirazon*: Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfipirazon, lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.
- *Pripravki rastlinskega izvora*: Uporaba Ginko biloba lahko poveča tveganje za krvavitve pri zdravljenju iz skupine NSAID.

#### Paracetamol:

- Probenecid zavira vezavo paracetamola na glukuronsko kislino, kar povzroči zmanjšanje očistka paracetamola za faktor približno 2. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo probenecid, je treba odmerek paracetamola zmanjšati.
- Zdravila, ki inducirajo encime, kot so nekateri antiepileptiki (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin), so v farmakokinetičnih študijah znižali AUC paracetamola v plazmi na približno 60%. Tudi druge snovi z encimsko-indukcijskimi lastnostmi (tj. rifampicin, šentjanževka) lahko povzročijo znižanje koncentracij paracetamola. Poleg tega je tveganje za poškodbe jeter med zdravljenjem z največjim priporočenim odmerkom paracetamola verjetno večje pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, ki inducirajo encime.
- Zidovudin lahko vpliva na presnovo paracetamola in obratno, kar lahko poveča toksičnost obeh.
- Antikoagulacijska zdravila (varfarin) - če se paracetamol in antikoagulanti jemljejo dlje časa bo morda potrebno zmanjšanje odmerka
- Pri bolnikih, ki prejemajo izoniazid samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze, so poročali o hudi hepatotoksičnosti pri uporabi terapevtskih ali zmerno prevelikih odmerkih paracetamola.
- Paracetamol lahko vpliva na farmakokinetiko kloramfenikola. Če se paracetamol uporablja skupaj z intravenskim kloramfenikolom, je priporočljivo spremljanje koncentracij kloramfenikola v plazmi.
- Alkohol poveča toksičnost paracetamola, verjetno preko povečane tvorbe jetrnih hepatotoksičnih presnovkov paracetamola
- Pri sočasni uporabi paracetamola in flukloksacilina je potrebna previdnost, saj je bila sočasna uporaba povezana s pojavom presnovne acidoze z visoko anionsko vrzeljo, še zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv na laboratorijske preiskave

Zaužitje paracetamola lahko vpliva na teste sečne kisline z uporabo fosfotungstične kisline in na teste krvnega sladkorja z uporabo glukoza-oksidade-peroksidaze.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Izkušenj z uporabo tega zdravila pri ženskah med nosečnostjo ni.

### ***Za ibuprofen***

Zavrtje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo večje tveganje spontanih splavov, malformacij srca in gastroshize 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. Pri živalih uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov povzroči povečane izgube pred in po implantaciji in smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so prejele zaviralec sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, poročali o povečani incidenci različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals povzroči oligohidramnij zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po uvedbi zdravljenja in je običajno reverzibilno po prenehanju zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, ki je večinoma izzvenela po ukinitvi zdravljenja. Zato se zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno. Če zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals uporablja ženska, ki načrtuje zanositev ali če zdravilo jemlje v prvem in drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramnij ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- motnjam delovanja ledvic (glejte zgoraj);

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:

- možnemu podaljšanju časa krvavitve, antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;
- zavrtju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Zato je zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

### ***Za 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.

### **Dojenje**

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembni količini, razpoložljivi objavljeni podatki pa ne kontraindicirajo dojenja, dokler priporočeni odmerek ni presežen.

Ibuprofen in njegovi presnovki lahko v zelo majhnih količinah preidejo v materino mleko. Med kratkotrajnim zdravljenjem s terapevtskimi odmerki tveganje za vpliv na dojenčka ni verjetno.

Glede na zgornje dokaze dojenja zaradi kratkotrajnega zdravljenja s priporočenim odmerkom tega zdravila ni treba prekiniti.

#### Plodnost

Uporaba zdravila lahko zmanjša plodnost, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba pretehtati prenehanje uporabe zdravila.

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

Po jemanju nesteroidnih protivnetnih zdravil so možni neželeni učinki, kot so omotica, zaspanost, utrujenost in motnje vida. Če so bolniki prizadeti, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja z zdravilom Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals in s filmsko obloženimi tabletami s kombinacijo 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena niso pokazala drugih neželenih učinkov, razen tistih že opisanih pri uporabi samo paracetamola ali samo ibuprofena.

Spodaj so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti in organskih sistemih po organskem sistemu MedDRA. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostosti: 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 ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	<b>Zelo redki:</b> Opisano je poslabšanje vnetja, povezanega z okužbo (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa), ki sovpada z uporabo NSAID.
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	<b>Občasni:</b> Zmanjšanje vrednosti hemoglobina in hematokrita. Čeprav vzročne povezave še niso ugotovili, so med zdravljenjem z zdravilom poročali o epizodah krvavitve (npr. epistaksa, menoragija). <b>Zelo redki:</b> Po uporabi ibuprofena so poročali o motnjah hematopoeze (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija in trombocitopenija z ali brez purpure), ki pa niso nujno vzročno povezane z zdravilom.
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	<b>Zelo redki:</b> Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s kožnim izpuščajem in navzkrižno občutljivostjo na simpatikomimetike. <b>Občasni:</b> Opisane so druge alergijske reakcije, vendar vzročne povezave niso ugotovili: serumska bolezen, sindrom eritematoznega lupusa, Henoch-Schönlein vaskulitis, angioedem.
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	<b>Zelo redki:</b> V primeru pojava metabolične acidoze je vzročnost negotova, saj je bilo zaužito več kot eno zdravilo. Po zaužitju 75 gramov paracetamola, 1,95 grama acetilsalicilne kisline in majhne količine tekočega čistila za gospodinjstvo se je pojavila metabolična acidoza. Pacient je imel v anamnezi tudi krče, za katere so avtorji poročali, da so lahko prispevali k povečani ravni laktata, kar kaže na metabolično acidozo. Presnovni neželeni učinki so vključevali hipokalemijo. Po obsežnem prevelikem odmerjanju paracetamola so poročali o presnovnih neželenih učinkih, vključno s metabolično acidozo. <b>Občasni:</b> Ginekomastija, hipoglikemična reakcija.
<b>Bolezni živčevja</b>	<b>Pogosti:</b> Omotičnost, glavobol, živčnost. <b>Občasni:</b> Depresija, nespečnost, zmedenost, čustvena labilnost, zaspanost, aseptični meningitis s povišano telesno temperaturo in komo.

	<p><b>Redki:</b> Parestezija, halucinacije, nenoramlne sanje.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Paradokсна stimulacija, optični nevritis, psihomotorna okvara, ekstrapiramidni učinki, tremor in krči.</p>
<b>Očesne bolezni</b>	<p><b>Občasni:</b> Pojavila se je ambliopija (zamegljen in/ali zmanjšan vid, skotomi in/ali spremembe barvnega vida), vendar običajno reverzibilna po prenehanju zdravljenja. Vsak bolnik z očesnimi motnjami mora imeti oftalmološki pregled, ki vključuje pregled osrednjega vidnega polja.</p>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	<p><b>Zelo redki:</b> Vrtoglavica.</p> <p><b>Pogosti:</b> Tinitus (za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen).</p>
<b>Srčne bolezni</b>	<p><b>Pogosti:</b> Edemi, zastajanje tekočine; zastajanje tekočine se na splošno takoj odzove na ukinitve zdravila.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Palpitacije; tahikardija; poročali so o aritmiji in drugih srčnih motnjah. V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o hipertenziji in srčnem popuščanju.</p>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	<p><b>Občasni:</b> Zgoščeni izločki dihal. Pri otrocih, ki so bili podvrženi tonzilektomiji, so poročali o stridorju. Poročali so o hipoksemiji.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Respiratorna reaktivnost, vključno z: astmo, poslabšanjem astme, bronhospazmom in dispnejo.</p>
<b>Bolezni prebavil</b>	<p><b>Pogosti:</b> Bolečine v trebuhu, driska, dispepsija, slabost, nelagodje v želodcu in bruhanje, napenjanje, zaprtje, rahla izguba krvi iz prebavil, ki lahko v izjemnih primerih povzroči slabokrvnost.</p> <p><b>Občasni:</b> Peptična/prebavna razjeda, perforacija ali prebavne krvavitve s simptomi melene in hematemeze so včasih smrtne, zlasti pri starejših. Po uporabi so poročali o ulceroznem stomatitisu in poslabšanju kolitisa ter Crohnove bolezni. Manj pogosto so opazili gastritis in poročali o pankreatitisu. Poročajo o kislinski peptični bolezni.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Ezofagitis, tvorba črevesni diafragmi podobnih struktur.</p>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolevodov</b>	<p><b>Zelo redki:</b> Poškodba jeter, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem, odpoved jeter. Nenormalno delovanje jeter, hepatitis in zlatenica. Pri prevelikem odmerjanju lahko paracetamol povzroči akutno odpoved jeter, jetrno odpoved, jetrno nekrozo in poškodbo jeter.</p>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	<p><b>Pogosti:</b> Izpuščaji (vključno z makulopapularnim tipom), srbenje.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Alopecija. Hiperhidroza, purpura in fotosenzibilnost. Eksofoliativne dermatoze. Bulozne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo. Opisani so zelo redki primeri resnih kožnih reakcij. V izjemnih primerih se lahko med okužbo z noricami pojavijo hude kožne okužbe in zapleti mehkih tkiv.</p> <p><b>Neznano:</b> Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantematična pustuloza (AGEP).</p>
<b>Bolezni sečil</b>	<p><b>Občasni:</b> Zadrževanje urina</p> <p><b>Redki:</b> Poškodba ledvičnega tkiva (papilarna nekroza), zlasti pri dolgotrajni terapiji.</p> <p><b>Zelo redki:</b> Nefrotoksičnost v različnih oblikah, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom ter akutno in kronično odpovedjo ledvic.</p> <p>Neželene učinke na ledvice najpogosteje opazimo po prevelikem odmerjanju, po kronični zlorabi (pogosto z več analgetiki) ali v povezavi s hepatotoksičnostjo, povezano s paracetamolom.</p>

	Akutna tubularna nekroza se običajno pojavi v povezavi z odpovedjo jeter, vendar je bila v redkih primerih opažena kot osamljen primer. Možno povečanje tveganja za karcinom ledvičnih celic je bilo povezano tudi s kronično uporabo paracetamola. Kontrolna študija pri bolnikih s končno ledvično boleznijo je pokazala, da lahko dolgoročno uživanje paracetamola znatno poveča tveganje za končno stopnjo ledvične bolezni, zlasti pri bolnikih, ki jemljejo več kot 1000 mg na dan.
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	<b>Občasni:</b> Pireksija <b>Zelo redki:</b> Utrujenost in slabo počutje.
<b>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</b>	<b>Občasni:</b> Poročali so o pooperativni krvavitvi po tonzilektomiji.
<b>Preiskave</b>	<b>Pogosti:</b> Povišane vrednosti alanin aminotransferaz ter gama-glutamilttransferaz in nenormalno testi delovanja jeter povzročeni s paracetamolom. Povišana vrednost kreatinina in sečnine v krvi. <b>Občasni:</b> Povišane vrednosti aspartat aminotransferaz, povišane vrednosti alkalne fosfataze in kreatin fosfokinaz v krvi, zmanjšana vrednosti hemoglobina in povečano število trombocitov. <b>Redki:</b> povišane koncentracije sečne kisline v krvi.

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

#### 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 nacionalni center za poročanje:

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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

#### **Paracetamol**

Po prevelikem odmerjanju paracetamola se lahko pojavijo poškodbe jeter in celo odpoved. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, slabost, bruhanje, anoreksija in bolečine v trebuhu. Znaki jetrne okvare se pojavijo šele 12 do 48 ur po zaužitju. Pojavijo se lahko nepravilnosti presnove glukoze in metabolične acidoze. Pri resni zastrupitvi lahko odpoved jeter vodi do encefalopatije, kome in smrti. V odsotnosti hude poškodbe jeter lahko pride do akutne odpovedi ledvic z akutno

tubularno nekrozo. Poročali so o srčnih aritmijah. Poškodba jeter je možna pri odraslih, ki so vzeli 10 g paracetamola ali več zaradi prevelikih količin toksičnega presnovka.

### ***Ibuprofen***

Simptomi vključujejo slabost, bolečine v trebuhu in bruhanje, omotico, krče in redko izgubo zavesti. Klinične značilnosti prevelikega odmerjanja ibuprofena so depresija osrednjega živčnega sistema in dihal.

Pri resnih zastrupitvah lahko pride do metabolične acidoze.

### Zdravljenje

#### ***Paracetamol***

Hitro zdravljenje je bistveno pri odmerjanju prevelikega odmerka paracetamola, tudi kadar ni očitnih simptomov, zaradi tveganj za poškodbe jeter, ki se pojavijo po nekaj urah ali celo dneh zamude. Priporočljivo je, da se pri bolnikih, ki so v predhodnih 4 urah zaužili 7,5 g ali več paracetamola, nemudoma zdravimo. Upoštevati je treba izpiranje želodca. Čim prej je treba uvesti specifično zdravljenje z antidotom za obnovo poškodovanih jeter, kot sta acetilcistein (intravensko) ali metionin (peroralno).

Acetilcistein je najučinkovitejši, če ga dajemo v prvih 8 urah po zaužitju prevelikega odmerka, učinek pa se postopoma zmanjšuje po 8 do 16 urah. Včasih je veljalo, da začetek zdravljenja več kot 15 ur po prevelikem odmerjanju ne bo koristil in lahko poslabša tveganje za jetrno encefalopatijo. Vendar pa se je pokazalo, da je pozno dajanje varno in študije bolnikov, zdravljenih do 36 ur po zaužitju, kažejo, da je koristne rezultate mogoče doseči po 15 urah. Poleg tega se je pokazalo, da uporaba intravenskega acetilcisteina pri bolnikih, ki so že razvili fulminantno jetrno odpoved, zmanjšuje obolevnost in umrljivost.

Začetni odmerek 150 mg/kg acetilcisteina v 200 ml 5% glukoze dajemo intravensko v 15 minutah, čemur sledi intravenska infuzija 50 mg/kg v 500 ml 5% glukoze v 4 urah in nato 100 mg/kg v 1 litru 5% glukoze v 16 urah. Količino intravenske tekočine je treba spremeniti za otroke.

Metionin se daje peroralno v obliki 2,5 g vsake 4 ure do 10 g. Zdravljenje z metioninom je treba začeti v 10 urah po zaužitju paracetamola; sicer bo neučinkovit in lahko poslabša poškodbe jeter.

Dokazi o resnih simptomih se lahko pojavijo šele 4 ali 5 dni po prevelikem odmerjanju, bolnike pa je treba skrbno opazovati daljše obdobje.

### ***Ibuprofen***

Zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno, vključuje pa naj vzdrževanje prehodnih dihalnih poti in spremljanje srčne funkcije ter vitalnih znakov, vse dokler stanje ni stabilno. Izpiranje želodca je priporočljivo le v 60 minutah po zaužitju življenjsko nevarnega odmerka. Ker je zdravilo kislo in se izloča z urinom, je teoretično koristno, da dajemo bazo in sprožimo diurezo. Poleg podpornih ukrepov lahko uporaba peroralnega aktivnega oglja pomaga zmanjšati absorpcijo in reabsorpcijo tablet ibuprofena.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Drugi analgetiki in antipiretiki, anilidi; oznaka ATC: N02BE51.

### Mehanizem delovanja

Čeprav natančno mesto in mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola nista jasno določena, se zdi, da sproži analgezijo z zvišanjem bolečinskega praga. Možni mehanizem lahko vključuje zaviranje poti dušikovega oksida, posredovanega z različnimi receptorji za nevrottransmitterje, vključno z N-metil-D-aspartatom in snovjo P.

Ibuprofen je derivat propionske kisline z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim delovanjem. Terapevtski učinki zdravila kot NSAID so posledica njegovega zaviralnega učinka na encim ciklo-oksigenazo, kar vodi do zmanjšanja sinteze prostaglandinov.

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije so pokazale, da je pri jemanju posameznih odmerkov 400 mg ibuprofena 8 ur ali manj pred odmerjanjem acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg) ali do 30 min po njem, zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastanek 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).

### Klinična preskušanja

Klinične študije zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals niso vključevale oseb, starih več kot 65 let, da bi ugotovile, ali se drugače odzivajo v primerjavi z mlajšimi osebami.

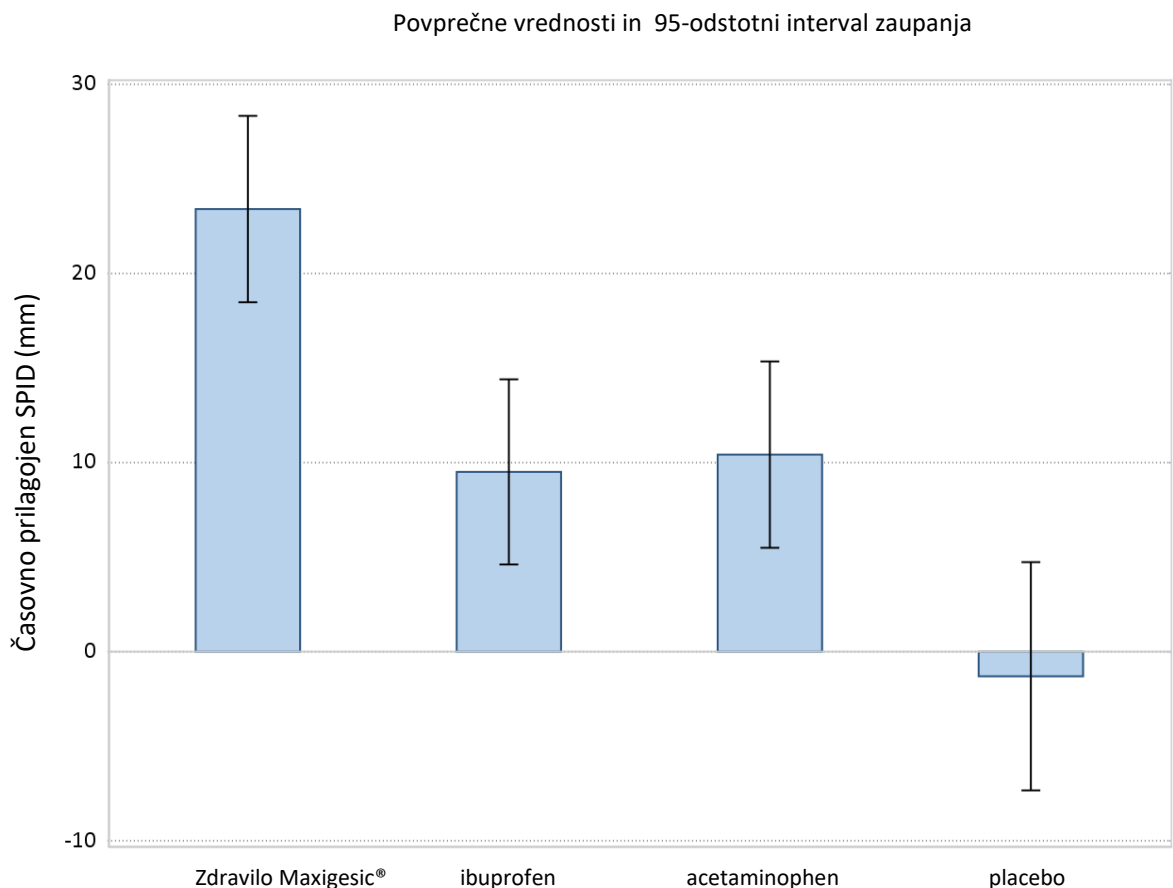
V študiji učinkovitosti faze III pri 276 bolnikih z blago do zmerno bolečino po operaciji nožnega placa (*hallux valgus*) je zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals omogočilo večje lajšanje bolečine kot placebo ali primerljivi odmerki paracetamola ali ibuprofena uporabljenega samostojno.

Analiza časovno prilagojene razlike v intenzivnosti bolečine (engl. *Summed Pain Intensity Difference*, SPID) 0-48 ur je pokazala, da je zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals (povprečna vrednost = 23,41, SE = 2,50) omogočilo učinkovitejše lajšanje bolečine kot placebo (povprečje = -1,30, SE = 3,07) ali kot paracetamol (povprečna vrednost = 10,42, SE = 2,50) ali kot ibuprofen (povprečna vrednost = 9,51, SE = 2,49), z visoko stopnjo statistične pomembnosti ( $p < 0,001$ ).

Tabela 1: Povzetek časovno prilagojenega SPID (0-48 ur) po skupinah za zdravljenje.

	<b>Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals</b>	<b>Ibuprofen</b>	<b>Paracetamol</b>	<b>Placebo</b>
	<b>N=75</b>	<b>N=76</b>	<b>N=75</b>	<b>N=50</b>
N	75	76	75	50
Povprečna vrednost (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Mediana	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Povprečna vrednost (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95-odstotni interval zaupanja	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Ocena razlike (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95-odstotni interval zaupanja	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-vrednost	-	<0,001	<0,001	<0,001

**Slika 1: Časovno prilagojen SPID<sub>48</sub> do prvega odmerka reševalnega zdravila.**



Opomba: Acetaminofen = paracetamol.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals dajemo v obliki 15-minutne infuzije, najvišjo plazemsko koncentracijo dosežemo na koncu infuzije. Dve zdravilni učinkovini v zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals dosežeta najvišje plazemske ravni v istem časovnem okviru in imata podoben razpolovni čas v plazmi (paracetamol  $2,39 \pm 0,27$  ure, ibuprofen  $1,88 \pm 0,28$  ure).

Farmakokinetični parametri zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals, ugotovljeni v študiji pri 29 zdravih prostovoljcih, so predstavljeni v preglednici 2.

**Preglednica 2: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri paracetamola in ibuprofena v vsaki skupini zdravljenja.**

Zdravljenje (Povprečni $\pm$ SD)
----------------------------------



<i>Paracetamol</i>	<b>15 min i.v. infuzija zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals;</b>	<b>15 min i.v. infuzija paracetamola</b>	<b>15 min i.v. infuzija polovičnega odmerka zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals</b>	<b>tablete s kombinacijo paracetamol/ibuprofen</b>
$C_{max}$ (ng/mL)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
$T_{max}$ (h)	0,25 (konec infuzije)	0,25 (konec infuzije)	0,25 (konec infuzije)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	<b>15 min i.v. infuzija zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals;</b>	<b>15 min i.v. infuzija paracetamola</b>	<b>15 min i.v. infuzija polovičnega odmerka zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals</b>	<b>tablete s kombinacijo paracetamol/ibuprofen</b>
$C_{max}$ (ng/mL)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
$AUC_{0-t}$ (ng.h/mL)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
$T_{max}$ (h)	0,25 (konec infuzije)	0,25 (konec infuzije)	0,25 (konec infuzije)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Opomba: Paracetamol/ibuprofen tablete = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmsko obložene tablete.

Farmakokinetični parametri so bili podobni po enkratnem odmerku zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals, danem intravensko ali peroralno, le da je bil  $C_{max}$  intravenske oblike dvakrat višji od peroralne oblike in po pričakovanju je bil  $T_{max}$  po intravenski uporabi dosežen veliko hitreje (v 15 minut) kot s peroralno obliko.

#### Porazdelitev

Paracetamol se porazdeli v večino telesnih tkiv. Ibuprofen se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (90-99%).

#### Biotransformacija

Paracetamol se intenzivno presnavlja v jetrih in se izloči z urinom, predvsem v obliki neaktivnih konjugatov glukuronida in sulfata. Manj kot 5% se ga izloči nespremenjenega. Presnovki paracetamola vključujejo manjši hidroksilirani intermediat, ki ima hepatotoksično delovanje. Ta aktivni presnovek se presnavlja v netoksične produkte s konjugacijo z glutationom, vendar se lahko kopiči po prevelikem odmerjanju paracetamola in če ga ne zdravimo, lahko povzroči hudo in celo nepopravljivo okvaro jeter.

Ibuprofen se intenzivno v jetrih presnavlja do neaktivnih produktov, predvsem z glukuronidacijo.

V klinični študiji z enim odmerkom je bil vpliv ibuprofena na oksidativni metabolizem paracetamola ovrednoten pri zdravih prostovoljcih na tešče. Rezultati študije so pokazali, da ibuprofen ni spremenil količine paracetamola, podvržene oksidativnemu metabolizmu, saj je bila količina paracetamola in njegovih presnovkov (merkapturat, cistein-, glukuronid- in sulfat-paracetamol) podobna, če je bil paracetamol dan sam, ali sočasno z ibuprofenom (kot fiksna kombinacija).

#### Izločanje

Razpolovni čas izločanja paracetamola se giblje od približno 1 do 3 ure.

Tako neaktivni presnovki kot majhna količina nespremenjenega ibuprofena se izločijo hitro in v celoti skozi ledvice, pri čemer se 95% uporabljenega odmerka izloči v urin v štirih urah po zaužitju. Eliminacijski razpolovni čas ibuprofena je v razponu od 1,9 do 2,2 ure.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti pri enkratnih odmerkih in ponavljajočih se odmerkih, izvedenih na podganah, pri sočasni uporabi paracetamola in ibuprofena v razmerju, ki se ujema z razmerjem v zdravilu Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals (tj. v razmerju med paracetamolom in ibuprofenom 3,3 proti 1) in pri ravni odmerka, ki so približno enake tistim, ki bi jih imeli bolniki pri uporabi največjega priporočenega odmerka zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals, ni bilo povečanega tveganja za GI ali ledvično toksičnost.

Študija akutnega lokalnega draženja pri samcih zajcev je pokazala, da lahko zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals v posameznih intravenskih ali perivenskih odmerkih pri intravenskem dajanju priporočenega odmerka povzroči lokalno draženje. Poleg tega pri *in vitro* izvedeni oceni kompatibilnosti s krvjo z zdravilom Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals ni bilo opaziti dodatne hemolize, flokulacije ali obarjanja trombocitov v plazmi v primerjavi samo s paracetamolom i.v. ali samo ibuprofenom i.v.

#### Ibuprofen

Subkronično in kronično toksičnost ibuprofena v poskusih na živalih so opazili predvsem v obliki lezij in razjed v prebavilih. Študije *in vitro* in *in vivo* niso pokazale klinično pomembnih dokazov o mutagenem potencialu ibuprofena. V raziskavah na podganah in miših niso našli dokazov o kancerogenih učinkih ibuprofena. Ibuprofen je pri zajcih povzročil zaviranje ovulacije kot tudi motenje implantacije pri različnih živalskih vrstah (zajec, podgana, miš). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi posteljico. Pri toksičnih odmerkih za mater so opazili povečano pojavnost malformacij (ventrikularnih septalnih okvar).

#### Paracetamol

Paracetamol je v hepatotoksičnih odmerkih pokazal genotoksičen in kancerogen potencial (tumorji jeter in mehurja) pri miših in podganah. Vendar velja, da je to genotoksično in kancerogeno delovanje povezano s spremembami v presnovi paracetamola, kadar so uporabljeni veliki odmerki oz. so dosežene visoke koncentracije, in ne predstavlja tveganja za klinično uporabo.

Običajne študije z uporabo trenutno sprejetih standardov vrednotenja toksičnosti za razmnoževanje in razvoj niso na voljo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

cisteinijev klorid monohidrat  
natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
manitol  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
vodo za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo je na voljo v 100 ml vialah iz prozornega stekla tipa II, zaprte s sivim zamaškom iz bromobutilne gume in snemljivimi aluminijastimi zaporkami. Pakiranje vsebuje 10 vial.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred dajanjem zdravila Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals raztopino in vsebnik vizualno preglejte za morebitno prisotnost delcev in razbarvanje. Če opazite vidno neprozorne delce, razbarvanje ali druge tuje delce, raztopine ne uporabljajte.

Ker študij združljivosti ni na voljo, tega zdravila ne smemo redčiti. Če je za en odmerek potrebna manj kot polna viala, je treba infundirati ustrezno količino in preostalo raztopino zavreči (glejte tudi poglavje 4.2).

Zdravilo Paracetamol/ibuprofen Vale Pharmaceuticals je namenjeno samo za enkratno uporabo za enega bolnika. Ne vsebuje protimikrobnih konzervansov. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

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

Vale Pharmaceuticals Limited  
3 Anglesea Street,  
Clonmel, Co. Tipperary,  
E91 D6C5,  
Irska

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

H/20/02738/001

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

Datum prve odobritve: 26. 8. 2020

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13. 4. 2023