

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adobil 160 mg/48 mg v 5 ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 32 mg paracetamola in 9,6 mg ibuprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

maltitol, tekoči (E 965) 250 mg/ml

propilenglikol (E 1520) 9,6 mg/ml

natrijev benzoat (E 211) 1 mg/ml

natrij 1,23 mg/ml

glicerol (E 422) 150 mg/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

Viskozna suspenzija roza barve, brez tujih primesi in z značilnim okusom po jagodah.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Adobil je indicirano za kratkotrajno obvladovanje blage do zmerne akutne bolečine, ki se je ne da lajšati s paracetamolom ali ibuprofenom (v monoterapiji) pri otrocih, starih od 2 do 12 let s telesno maso 12 kg ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Za peroralno uporabo in samo za kratkotrajno uporabo (ne več kot 3 dni).

Za lajšanje simptomov je treba uporabiti najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Zdravilo Adobil je namenjeno za uporabo pri otrocih, starih od 2 do 12 let.

Zdravilo Adobil ni namenjeno za uporabo pri otrocih, mlajših od 2 let, in pri otrocih s telesno maso manjšo od 12 kg.

Odmerke je treba dati vsakih 6 ur, po potrebi, vendar ne več kot 4 odmerke v 24 urah.

Pri otrocih do 10. leta starosti je nujno treba upoštevati navodila za odmerjanje glede na telesno maso otroka in ne starost, ki je približna in je navedena le informativno.

Telesna masa	Starost (približna)	Odmerek (ml)	Največji dnevni odmerek (ml)
12 – < 14 kg	2 leti	4,5	18
14 – < 16 kg	3 leta	5,5	22
16 – < 18 kg	4 leta	6	24
18 – < 20 kg	5 let	7	28
20 – < 22 kg	6 let	7,5	30
22 – < 25 kg	7 let	8,5	34
25 – < 28 kg	8 let	9,5	38
28 – < 31 kg	9 let	10,5	42
31 – < 33 kg	10 let	11,5	46
33 – < 40 kg*	11–12 let	12,5	50

* Pri otrocih, starejših od 10 let, razmerje med telesno maso in starostjo ni več homogeno zaradi razvoja v času pubertete, ki ima različen vpliv na telesno maso, odvisno od spola in značilnosti posameznika.

Bolniki z ledvično/jetrno okvaro

Ledvična okvara

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro. Odmerjanje je treba določiti individualno. Pri teh bolnikih je treba uporabiti najmanjši možni odmerek in spremljati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.4). Zdravljenje je treba prekiniti pri tistih bolnikih, pri katerih se razvije huda ledvična odpoved. To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (glejte poglavje 4.3).

Jetrna okvara

Previdnost je potrebna pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ali Gilbertovim sindromom. Pri bolnikih z zmanjšano jetrno funkcijo je treba odmerjanje določiti individualno, odmerek mora biti zmanjšan ali odmerni interval podaljšan (glejte poglavje 4.4). To zdravilo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (glejte poglavje 4.3).

Način uporabe

peroralna uporaba

Plastenke je treba pred uporabo dobro pretresti. Za odmerjanje pravilnega volumna v mililitrih je treba uporabiti umerjeno brizgo (glejte poglavje 6.5).

Navodila za uporabo brizge:

1. Pred uporabo tresite plastenko najmanj 10 sekund.
2. Brizgo čvrsto potisnite v čep (odprtino) na vratu plastenke.
3. Za napolnitev brizge obrnite plastenko navzdol. Med držanjem brizge na mestu, nežno povlecite bat navzdol in potegnite zdravilo do ustrezne oznake na brizgi.
4. Plastenko obrnite pokonci in nežno zasukajte brizgo, da jo odstranite iz čepa na plastenki.
5. Položite konec brizge v otrokova usta, običajno ob rob ust med dlesnimi in licem. Pritisnite bat navzdol in počasi ter nežno iztisnite zdravilo.
6. Če je v tabeli zgoraj priporočeno, da morate dati več kot 5 ml zdravila, ponovite korake od 2 do 5, da aplicirate ustrezen odmerek zdravila.
7. Po uporabi ponovno namestite zaporko na vrh plastenke in jo tesno zaprite. Vsa zdravila shranjujte nedosegljivo otrokom.
8. Brizgo operite s toplo vodo in pustite, da se posuši.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID) pojavili astma, koprivnica ali alergijske reakcije.

- Aktivna peptična razjeda/krvavitev oziroma peptična razjeda/krvavitev v anamnezi (dve ali več ločenih epizod dokazane razjede ali krvavitve).
- Gastrointestinalne krvavitve ali perforacije v anamnezi, ki so bile povezane s predhodnim zdravljenjem z NSAID.
- Bolniki s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV), odpovedjo jeter ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki z možgansko ali drugo aktivno krvavitvijo.
- Bolniki z motnjami nastajanja krvi, motnjami strjevanja krvi in stanji, ki vključujejo povečano nagnjenost h krvavitvam.
- V zadnjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.6).
- Bolniki s hudo dehidracijo (npr. povzročena zaradi bruhanja, diareje ali nezadostnega vnosa tekočin).
- Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2) in dnevnimi odmerki acetilsalicilne kisline nad 75 mg (glejte poglavje 4.5).
- Sočasna uporaba z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka najkrajši možni čas, ki je potreben za obvladanje simptomov. To zdravilo je namenjeno kratkotrajni uporabi in uporaba daljša od 3 dni ni priporočljiva.

Sočasni uporabi zdravila Adobil in drugih NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati.

Da bi se izognili nevarnosti prevelikega odmerjanja:

- se ne sme sočasno uživati drugih zdravil, ki vsebujejo paracetamol,
- se ne sme sočasno uživati drugih zdravil, ki vsebujejo ibuprofen,
- se ne sme pod nobenim pogojem prekoračiti največjega dnevnega odmerka.

Jetrna okvara

Uporaba paracetamola v večjih odmerkih, kot je priporočeno, lahko vodi v hepatotoksičnost in celo v odpoved jeter ter smrt.

Bolnikom, ki kažejo znake poslabšanja jetrne funkcije, je priporočljivo zmanjšati odmerke. Zdravljenje je potrebno prekiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije huda odpoved jeter (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali anamnezo jetrnih bolezni ali bolnikom, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z ibuprofenom ali paracetamolom, je treba redno spremljati jetrno funkcijo, saj so poročali o manjšem in prehodnem vplivu ibuprofena na jetrne encime. Poročali so o hudih reakcijah na jetrih, vključno z zlatenico in smrtnimi primeri hepatitisa, čeprav redkih, ki so se pojavili ob uporabi ibuprofena in tudi drugih NSAID. Če se nenormalni izvidi jetrnih testov ne izboljšajo ali se poslabšajo oziroma če se pojavijo klinični znaki in simptomi, ki nakazujejo na razvoj jetrnih bolezni, ali če se pojavijo sistemske manifestacije (npr. eozinofilija, izpuščaji, itd.), je zdravljenje z ibuprofenom treba prekiniti. Poročali so, da obe učinkovini povzročata hepatotoksičnost in celo odpoved jeter, še posebej paracetamol.

Jemanje več dnevnih odmerkov v enem odmerku lahko hudo poškoduje jetra; v takih primerih se ne pojavi vedno nezavest. Kljub temu je treba zaradi tveganja za nepopravljive poškodbe jeter takoj poiskati zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.9).

Previdnost je priporočljiva v primeru naslednjih dejavnikov tveganja, ki lahko znižajo prag za pojav hepatotoksičnih učinkov paracetamola. Odmerek mora biti v teh primerih prilagojen, največji dnevni odmerek pri teh bolnikih pa nikakor ne sme biti prekoračen (glejte poglavje 4.2):

- zmerne ledvične okvare (lahko vodi do kopičenja konjugiranih spojin),
- blaga do zmerne jetrne okvare (vključno z Gilbertovim sindromom),

- akutni hepatitis,
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki vplivajo na jetrno funkcijo,
- pomanjkanje encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze,
- hemolitična anemija,
- dehidracija, hipovolemija,
- kronična podhranjenost, anoreksija, bulimija ali kaheksija (zmanjšana rezerva jetrnega glutaciona),
- bolniki, ki uživajo številne snovi, ki inducirajo jetrne encime (alkohol, barbiturati, antikonvulzivi); v teh primerih se lahko poveča kopičenje toksičnih presnovkov paracetamola ali pa pride do nastanka jetrnih lezij (glejte poglavje 4.5).

Ledvična okvara

Paracetamol se lahko uporablja pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo brez prilagoditve odmerka. Obstaja manjše tveganje za pojav toksičnosti paracetamola pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično odpovedjo.

Zdravljenje je treba prekiniti pri tistih bolnikih, pri katerih se razvije huda ledvična odpoved (glejte poglavje 4.3).

Vendar pa to zdravilo vsebuje ibuprofen, zato je potrebna previdnost pri uvajanju zdravljenja z ibuprofenom pri dehidriranih bolnikih. Glavna metabolita ibuprofena se pretežno izločata z urinom, zato lahko okvara ledvične funkcije povzroči njuno kopičenje. Pomembnost tega ni znana. Poročali so, da NSAID povzročajo nefrotoksičnost različnih oblik: intersticijski nefritis, nefritični sindrom in ledvično odpoved. Ledvična okvara zaradi uporabe ibuprofena je običajno reverzibilna. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, srca ali jeter, bolnikih, ki uporabljajo diuretike in zaviralce angiotenzinske konvertaze, je potrebna previdnost, saj lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil povzroči poslabšanje ledvične funkcije. Pri teh bolnikih je treba uporabiti najmanjši možni odmerek in spremljati ledvično funkcijo.

Sočasna uporaba zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE) ali antagonistov receptorjev za angiotenzin, protivnetnih zdravil in tiazidnih diuretikov

Sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo ACE (zaviralec ACE ali antagonist receptorjev za angiotenzin), protivnetnih učinkovin (NSAID ali zaviralec COX-2) in tiazidnih diuretikov poveča tveganje za ledvično okvaro. To vključuje uporabo zdravil, ki vsebujejo fiksne kombinacije učinkovin iz različnih skupin. Ob sočasni uporabi teh zdravil je potrebno pogostejše spremljanje koncentracije kreatinina v serumu, še posebej pri uvedbi kombiniranega zdravljenja. Potrebna je previdnost pri uporabi kombinacij zdravil iz teh treh skupin, še posebej pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro.

Hematološki učinki

Redko so poročali o pojavu krvnih diskrazij. Bolnikom na dolgotrajnem zdravljenju z ibuprofenom je treba redno spremljati hematološke parametre.

Koagulacijske motnje

Tako kot drugi NSAID lahko tudi ibuprofen zavira agregacijo trombocitov. Dokazano je, da ibuprofen podaljša čas krvavitve (vendar v normalnem območju) pri zdravih posameznikih. Ker je lahko učinek podaljšanja časa krvavitve pretirano izražen pri bolnikih z obstoječimi motnjami hemostaze, je treba zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, uporabljati previdno pri osebah z okvarami intrinzične koagulacije in tistih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje.

Gastrointestinalne krvavitve, razjede in perforacije

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

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

Pri teh bolnikih, kot tudi pri bolnikih, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z majhnimi odmerki acetilsalicilne kisline ali drugimi zdravili, ki lahko povečajo tveganje za neželene učinke na prebavilih (glejte poglavje 4.5), je treba razmisliti o kombiniranem zdravljenju z zdravili za zaščito sluznice (npr. mizoprostol ali zaviralci protonske črpalke) (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki z anamnezo toksičnih učinkov na prebavila morajo poročati o vsakem nenavadnem abdominalnem simptomu (zlasti o krvavitvah iz prebavil), še posebej na začetku zdravljenja. Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulant, kot je varfarin, selektivni zaviralci privzema serotonina ali zaviralci agregacije trombocitov, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Če se pri bolniku, ki uporablja ibuprofen, pojavi krvavitev ali razjeda v prebavilih, je treba zdravljenje prekiniti.

NSAID je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker se ta stanja lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8). Ker vsebuje ibuprofen, je treba zdravilo Adobil pri bolnikih s porfirijo in noricami (varicella) uporabljati previdno.

Srčno-žilni trombotični dogodki

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanjem tveganja za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali možganska kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred II–III), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali možgansko-žilno boleznijo se lahko z ibuprofenom zdravijo le po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).

Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov, ki imajo dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

Hipertenzija

Uporaba NSAID lahko povzroči pojav nove ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila proti hipertenziji in NSAID, lahko pride do oslabiljenega antihipertenzivnega odziva. Potrebna je previdnost pri predpisovanju NSAID bolnikom s hipertenzijo. Ob začetku zdravljenja z NSAID in nato v rednih intervalih je treba spremljati krvni tlak.

Srčno popuščanje

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali NSAID, so opazili zastajanje tekočin in edem, zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki jim zastaja tekočina ali imajo srčno popuščanje.

Hude kožne reakcije

Pri uporabi NSAID so redko poročali o resnih kožnih reakcijah, nekatere so bile smrtne, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov pojavijo v prvem mesecu zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis). Zdravljenje z ibuprofenom je treba prekiniti ob prvem pojavu znakov in simptomov hudih kožnih reakcij, kot so kožni izpuščaj, spremembe na sluznicah ali kateri koli drug znak preobčutljivosti.

Obstoječa astma

Bolniki z astmo, občutljivo na acetilsalicilno kislino, ne smejo uporabljati zdravil z ibuprofenom, pri bolnikih z obstoječo astmo pa je pri uporabi zdravil z ibuprofenom potrebna previdnost.

Oftalmološki učinki

Pri uporabi NSAID so bili opaženi oftalmološki neželeni učinki, zato morajo bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, pojavijo motnje vida, opraviti oftalmološki pregled, ki vključuje pregled centralnih vidnih polj.

Aseptični meningitis

Za zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o redkih pojavih aseptičnega meningitisa, običajno, a ne vedno, pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom (SLE - systemic lupus erythematosus) ali drugimi boleznimi vezivnega tkiva.

Možni vplivi na laboratorijske preiskave

Pri uporabi obstoječih analitskih sistemov paracetamol ne vpliva na laboratorijske preiskave. Vendar pri nekaterih metodah obstaja možnost vpliva, kot je opisano spodaj:

Urinski testi:

Paracetamol lahko v terapevtskih odmerkih vpliva na določitve koncentracije 5-hidroksiindolocetne kisline (5HIAA), tako da povzroča lažno pozitivne rezultate. Napačnim rezultatom se lahko izognemo tako, da nekaj ur pred in med zbiranjem urinskega vzorca preiskovanec ne zaužije paracetamola.

Prikritje simptomov osnovnih okužb

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

Pri dolgotrajnem jemanju analgetikov se lahko pojavi glavobol, ki se ne sme zdraviti s povečanjem odmerka zdravila.

Zvišana telesna temperatura

Za to zdravilo s kombinacijo fiksni odmerkov niso bile izvedene klinične študije, ki bi ocenile varnosti ali učinkovitost pri uporabi za zniževanje zvišane telesne temperature. To zdravilo ni indicirano kot zdravljenje za zniževanje zvišane telesne temperature.

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 ledvično okvaro, sepsa, podhranjenih bolnikih, pri drugih stanjih, ki povzročajo pomanjkanje glutationa (npr. kronični alkoholizem), in pri bolnikih, ki prejemajo največje dnevne odmerke paracetamola. Priporočeno je natančno spremljanje, vključno z merjenjem koncentracije 5-oksoprolina v urinu.

Posebna opozorila

Pri bolnikih, ki so na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi, je v izogib poslabšanju bolezni ali adrenalne insuficience potrebna postopna in ne takojšnja ukinitve zdravljenja, ko se v shemo zdravljenja uvedejo zdravila, ki vsebujejo ibuprofen.

Obstajajo dokazi, da lahko zdravila, ki zavirajo ciklooksigenazo/sintezo prostaglandinov, vplivajo na ovulacijo in tako zmanjšajo plodnost žensk. Učinek je reverzibilen po prekinitvi zdravljenja z zdravilom (glejte poglavje 4.6).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 250 mg/ml tekočega maltitola. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 9,6 mg propilenglikola v enem ml, kar je enako do 16 mg/kg/dan.

To zdravilo vsebuje 1 mg benzoata v enem ml.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

To zdravilo je kontraindicirano pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki vsebujejo NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (COX-2), odmerki acetilsalicilne kisline nad 75 mg na dan in z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol (glejte poglavje 4.3).

Za paracetamol je bilo ugotovljeno naslednje medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

- Antikoagulantna zdravila (varfarin) - odmerek bo morda treba zmanjšati v primeru jemanja paracetamola in antikoagulantov dalj časa. V tem primeru je priporočena redna kontrola INR (internacionalno normalizirano razmerje).
- Učinkovine, ki povečujejo praznjenje želodca, npr. metoklopramid ali domperidon, povečujejo absorpcijo paracetamola.
- Učinkovine, ki zmanjšujejo praznjenje želodca, npr. propantelin, antidepresivi z antiholinergičnim delovanjem in narkotični analgetiki, zmanjšujejo absorpcijo paracetamola.
- Paracetamol lahko poviša koncentracije kloramfenikola v plazmi.
- Pri bolnikih, ki prejemajo druga morebitno hepatotoksična zdravila ali zdravila, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, kot so alkohol in antikonvulzivi (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon), se lahko poveča tveganje za toksičnost paracetamola.
- Izločanje paracetamola in koncentracije v plazmi se lahko spremenijo ob sočasnem jemanju probenecida. Pri sočasnem zdravljenju z probenecidom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka paracetamola.
- Holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola, zato ne sme biti apliciran v 1 uri po aplikaciji paracetamola.
- Poročali so o hudi hepatotoksičnosti pri terapevtskih odmerkih ali zmernih prevelikih odmerkih paracetamola pri bolnikih, ki prejemajo izoniazid samostojno ali v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze, kot je rifampicin.
- Po uporabi paracetamola je prišlo do hude hepatotoksičnosti pri bolniku, ki je prejemal zidovudin in kotrimoksazol. Pri sočasni uporabi paracetamola in zidovudina lahko pride do nevtropenije in hepatotoksičnosti. Izogibati se je treba pogosti uporabi paracetamola pri bolnikih, ki se zdravijo z zidovudinom.
- Paracetamol lahko povzroči zmanjšanje biološke uporabnosti lamotrigina zaradi morebitne indukcije jetrnega metabolizma, kar lahko zmanjša terapevtski učinek.
- 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).

Za ibuprofen je bilo ugotovljeno naslednje medsebojno delovanje z drugimi zdravili:

- Antiagregacijska sredstva in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) – povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.4).
- Antikoagulantni, vključno z varfarinom – ibuprofen moti stabilnost INR in lahko poveča tveganje za hudo krvavitev in včasih krvavitve s smrtnim izidom, zlasti pri krvavitvah v prebavilih. Pri bolnikih, ki jemljejo varfarin, se ibuprofen lahko uporablja le, če je to nujno potrebno, bolnike pa je treba skrbno spremljati.
- Ibuprofen lahko zniža ledvični očistek in poviša koncentracije litija v plazmi.
- Nesteroidna protivnetna zdravila lahko zmanjšajo učinek diuretikov in antihipertenzivov. Diuretiki lahko tudi povečajo tveganje za nefrotoksični učinek NSAID. Pri bolnikih z okvarjeno ledvično funkcijo (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z okvarjeno ledvično funkcijo) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali antagonistov angiotenzina II in zaviralcev ciklooksigenaze vodi do nadaljnjega poslabšanja ledvične funkcije, vključno z morebitno akutno ledvično odpovedjo, ki je običajno reverzibilna. Zato je potrebno to kombinacijo uporabljati previdno, predvsem pri starejših bolnikih. Bolnikom mora biti naročeno, da vzdržujejo

zadosten vnos tekočine. Pred uvedbo kombiniranega zdravljenja je treba razmisliti o rednem spremljanju ledvične funkcije.

- Sočasna uporaba ibuprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko povzroči hiperkaliemijo.
- Ibuprofen zmanjša očistek metotreksata.
- Ibuprofen lahko poviša koncentracije srčnih glikozidov v plazmi.
- Ibuprofen lahko poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve, zlasti ob sočasnem jemanju kortikosteroidov.
- Tveganje za nefrotoksični učinek ciklosporina se poveča ob sočasni uporabi nekaterih nesteroidnih protivnetnih zdravil. Podobno tega učinka ni mogoče izključiti pri sočasni uporabi ciklosporina in ibuprofena.
- NSAID lahko okrepijo učinke sulfonilsečnin. Poročali so o redkih primerih hipoglikemije pri bolnikih, ki so sočasno uporabljali sulfonilsečnino in ibuprofen. Pri sočasni uporabi ibuprofena in sulfonilsečnin je kot previdnostni ukrep priporočeno spremljanje ravni glukoze v krvi.
- NSAID lahko zmanjšajo izločanje aminoglikozidov.
- Sočasna uporaba ibuprofena in fenitoina lahko poviša serumsko raven fenitoina.
- Tveganje za nefrotoksičnost je večje pri sočasni uporabi takrolimusa in ibuprofena.
- Tveganje za hematološko toksičnost je večje pri sočasni uporabi NSAID in zidovudina. Obstajajo dokazi o večjem tveganju za hemartrozo in hematom pri HIV pozitivnih bolnikih s hemofilijo, ki sočasno jemljejo zidovudin in ibuprofen.
- Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon lahko upočasnijo izločanje ibuprofena.
- Podatki iz raziskav na živalih kažejo, da NSAID lahko povečajo tveganje za konvulzije, povezane z uporabo kinolonskih antibiotikov. Bolniki, ki sočasno jemljejo NSAID in kinolone, imajo lahko povečano tveganje za nastanek konvulzij.
- Sočasna uporaba ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). V eni študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) so ugotovili, da se je izpostavljenost za S(+) ibuprofen povečala za 80–100 %. Pri sočasni uporabi ibuprofena in močnih zaviralcev CYP2C9 je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ibuprofena, zlasti pri uporabi velikih odmerkov ibuprofena skupaj z vorikonazolom ali flukonazolom.
- Ginko biloba lahko ob sočasni uporabi z NSAID poveča tveganje za krvavitve.
- Če se NSAID uporabijo 8–12 dni po dajanju mifepristona, se učinek mifepristona lahko zmanjša.
- Sočasna uporaba z ritonavirjem lahko povzroči povišane koncentracije NSAID v plazmi.
- Alkohol, difosfonati in oksipentifilin (pentoksifilin) lahko poslabšajo gastrointestinalne neželene učinke in tveganje za krvavitev ter nastanek razjed.

Acetilsalicilna kislina

Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi povečane možnosti pojava neželenih učinkov.

Podatki iz preskušanj kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinične situacije negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni pričakovati klinično pomembnega učinka (glejte poglavje 5.1).

Vpliv na laboratorijske preiskave

Paracetamol lahko vpliva na določanje sečne kisline v serumu z uporabo fosfovolframove kisline in na določanje krvnega sladkorja z uporabo glukoza-oksidade-peroksidaze.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušanj z uporabo tega zdravila pri ljudeh 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 in malformacij srca ter gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za srčno-žilne malformacije se je povečalo z manj kot 1 % na približno 1,5 %. Tveganje se verjetno povečuje z odmerkom in trajanjem zdravljenja. Dokazano je, da uporaba zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih poveča pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov/plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so prejele zaviralce sinteze prostaglandinov v obdobju organogeneze, poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno s srčno-žilnimi.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Adobil povzroči oligohidramniji, ki je posledica nepravilnega delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po uvedbi zdravljenja in je po prenehanju zdravljenja običajno reverzibilno. Prav tako so po zdravljenju v drugem trimesečju poročali o zožitvi arterioznega duktusa, ki je večinoma izzvenela po prekinitvi zdravljenja. Zaradi tega se v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ibuprofena ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če ibuprofen uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če zdravilo jemlje v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek čim manjši, trajanje zdravljenja pa čim krajše. V primeru večdnevne izpostavljenosti zdravilu Adobil od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o predporodnem spremljanju oligohidramnija in zožitve arterioznega duktusa. V primeru odkritja oligohidramnija ali zožitve arterioznega duktusa je treba z uporabo zdravila Adobil prekiniti.

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

- kardiopulmonalnim toksičnim učinkom (s prezgodnjo zožitvijo/zaprtjem arterioznega duktusa in pljučno hipertenzijo),
- motenji delovanja ledvic (glejte zgoraj);

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:

- možnemu podaljšanju časa krvavitve; antiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi celo po zelo majhnih odmerkih,
- zavrtju krčenja maternice in zaradi tega zapoznelemu ali podaljšanemu porodu.

Posledično je zdravilo Adobil kontraindicirano v tretjem trimesečjem nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 5.3).

Za paracetamol

Veliko število podatkov uporabe paracetamola pri nosečnicah ne kaže na pojav prirojenih napak niti na toksičnost za plod/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 učinkovitem odmerku, čim krajši možni čas in z najmanjšo možno pogostnostjo.

Dojenje

Paracetamol se izloča v materino mleko, vendar ne v klinično pomembnih količinah, zato na podlagi razpoložljivih objavljenih podatkov dojenje ni kontraindicirano.

Ibuprofen in njegovi presnovki se lahko v zelo majhnih količinah izločajo v materino mleko. Neželeni učinki pri dojenčkih niso znani.

Glede na zgoraj navedene podatke, dojenja ni treba prekiniti med kratkotrajnim zdravljenjem s priporočenim odmerkom tega zdravila.

Plodnost

Uporaba ibuprofena lahko zmanjša plodnost žensk, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki poskušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Po jemanju NSAID 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 s filmsko obloženimi tabletami z odmerkom 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena pri odraslih ter peroralno suspenzijo z 32 mg/ml paracetamola in 9,6 mg/ml ibuprofena (zdravilo Adobil) pri otrocih niso pokazala drugih neželenih učinkov, kot tistih, ki so znani pri uporabi samo paracetamola ali samo ibuprofena (v monoterapiji).

Neželeni učinki so bili razvrščeni po pogostnosti, ki je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

1. zelo pogosti ($\geq 1/10$);
2. pogosti ($\geq 1/100 < 1/10$);
3. občasni ($\geq 1/1000 < 1/100$);
4. redki ($\geq 1/10\,000 < 1/1000$);
5. zelo redki ($< 1/10\,000$);
6. neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	Zelo redki: poslabšanje vnetja, povezanega z okužbo (npr. razvoj nekrotizirajočega fasciitisa)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni: znižanje hemoglobina in hematokrita; epizode krvavitev (npr. epistaksa, menoragija) Zelo redki: hematopoetske motnje (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija in trombocitopenija z ali brez purpure)
Bolezni imunskega sistema	Občasni: serumska bolezen, sistemski eritematozni lupus, Henoch-Schönleinov vaskulitis Zelo redki: preobčutljivostne reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in navzkrižno občutljivostjo na simpatomimetike
Presnovne in prehranske motnje	Občasni: ginekomastija, hipoglikemična reakcija Zelo redki: hipokaliemija, metabolična acidoza ¹
Bolezni živčevja	Pogosti: omotica, glavobol, živčnost Občasni: depresija, nespečnost, zmedenost, čustvena labilnost, zaspanost, aseptični meningitis z zvišano telesno temperaturo in komo Redki: parestezija, halucinacije, nenavadne sanje Zelo redki: paradokсна stimulacija, optični nevritis, psihomotorične motnje, ekstrapiramidalni učinki, tremor in krči
Očesne bolezni	Občasni: ambliopija ²
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti: tinitus Zelo redki: vrtoglavica
Srčne bolezni	Pogosti: edem, zastajanje tekočine Zelo redki: palpitacije, tahikardija; aritmija in druge motnje srčnega ritma; hipertenzija, srčno popuščanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Občasni: gosti izločki iz dihalnih poti; pri otrocih so po tonzilektomiji poročali o stridorju; hipoksemija Zelo redki: astma, poslabšanje astme, bronhospazem in dispneja
Bolezni prebavil	Pogosti: bolečina v trebuhu, diareja, dispepsija, navzea, nelagodje v želodcu in bruhanje, flatulenca, zaprtje, majhna izguba krvi v prebavilih, kar lahko v izjemnih primerih povzroči anemijo Občasni: peptična/gastrointestinalna razjeda, perforacija ali krvavitev v prebavilih, s simptomi melene, hematemeze ³ ; ulcerozni stomatitis in poslabšanje kolitisa ter Crohnove bolezni; gastritis; pankreatitis in kislinsko pogojena peptična bolezen

	Zelo redki: ezofagitis, nastanek črevesnih diafragmi podobnih striktur
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zelo redki: poškodbe jeter, posebej med dolgotrajnim zdravljenjem, odpoved jeter; nenormalno delovanje jeter, hepatitis in zlatenica ⁴
Bolezni kože in podkožja	Pogosti: izpuščaj (vključno z makulopapulozno vrsto), pruritus Občasni: angioedem Redki: koprivnica Zelo redki: alopecija; hiperhidroza, purpura in fotosenzitivnost; eksfoliativne dermatoze; bulozne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo; resne kožne reakcije; hude okužbe kože in zapleti mehkega tkiva, ki se lahko pojavijo med okužbo z noricami Neznana pogostnost: reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil	Občasni: zastajanje urina Redki: poškodbe ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) ⁵ Zelo redki: sterilna piurija (moten urin); nefrotoksičnost različnih oblik, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotskim sindromom ter akutno in kronično ledvično odpovedjo ⁶ Povečanje tveganja za karcinom ledvičnih celic; povečano tveganje za končno ledvično bolezen pri bolnikih, ki jemljejo odmerek več kot 1000 mg na dan
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni: pireksija Zelo redki: izčrpanost in splošno slabo počutje
Preiskave	Pogosti: zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti γ -glutamilttransferaze in nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter pri uporabi paracetamola Zvišanje vrednosti kreatinina in sečnine v krvi Občasni: zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti kreatin fosfokinaze v krvi, znižanje vrednosti hemoglobina in zvišanje števila trombocitov Redki: povišana koncentracija sečne kisline v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Občasni: postoperativna krvavitev po tonzilektomiji

1. O metabolični acidozi so poročali po obsežnem prevelikem odmerjanju paracetamola.
2. Pojavijo se zamegljen in/ali oslavljen vid, skotom in/ali spremembe barvnega vida, ki pa običajno izginejo po prenehanju zdravljenja.
3. Peptična/gastrointestinalna razjeda, perforacija ali krvavitev v prebavilih s simptomi melene, hematemeze so včasih smrtne, zlasti pri starejših.
4. Pri prevelikem odmerjanju lahko paracetamol povzroči akutno odpoved jeter, odpoved jeter, jetrno nekrozo in poškodbo jeter.
5. Poškodba ledvičnega tkiva (papilarna nekroza), zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju.
6. Neželene učinke na ledvice najpogosteje opazimo po prevelikem odmerjanju, po kronični zlorabi (pogosto z več analgetiki) ali v povezavi s hepatotoksičnostjo, povezano s paracetamolom.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti v velikih odmerkih (2400 mg/dan pri odraslih), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer 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:

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

Simptomi

Paracetamol:

Po prevelikem odmerjanju paracetamola se lahko pojavijo poškodbe jeter in celo odpoved, zlasti pri majhnih otrocih z jetrno ali ledvično okvaro, kronično podhranjenostjo ali pri uporabi encimskih induktorjev. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, navzea, bruhanje, anoreksija in bolečina v trebuhu. Poškodba jeter lahko postane opazna od 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo nepravilnosti metabolizma glukoze in metabolična acidoza. Pri hudih zastrupitvah se odpoved jeter lahko stopnjuje v encefalopatijo, komo in smrt. V odsotnosti hudih poškodb jeter se lahko razvije akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo. Poročali so o srčnih aritmijah. Poškodbe jeter so zaradi prekomernih količin toksičnih presnovkov možne pri odraslih, ki so zaužili odmerek 10 g ali več paracetamola, ali pri otrocih, ki so zaužili odmerek 150 mg/kg paracetamola.

Opazili so tudi zvišanje vrednosti transaminaz (ALT, AST), laktat dehidrogenaze in bilirubina, hkrati s podaljšanim protrombinskim časom (od 12 do 48 ur po zaužitju).

Ob prisotnosti enega od zgoraj navedenih dejavnikov tveganja se lahko prag hepatotoksičnosti zniža.

Ibuprofen:

Simptomi vključujejo navzeo, bolečino v trebuhu in bruhanje, omotico, krče in redko, izgubo zavesti. Klinične značilnosti prevelikega odmerjanja ibuprofena, ki lahko sledijo, so depresija centralnega živčnega sistema in dihalnega sistema.

Pri resni zastrupitvi se lahko pojavi metabolična acidoza.

Zdravljenje

Paracetamol:

Hitro zdravljenje je bistveno za obvladovanje prevelikega odmerjanja paracetamola, tudi kadar ni očitnih simptomov, zaradi tveganj za poškodbe jeter, ki se pojavijo po nekaj urah ali celo dneh. Priporočljivo je takojšnje zdravljenje bolnikov, ki so v predhodnih 4 urah zaužili 7,5 g ali več paracetamola.

Nujni postopek:

- Takojšnja hospitalizacija.
- Odvzem vzorca krvi za določitev začetne koncentracije paracetamola v plazmi.
- Razmisliti je treba o izpiranju želodca.
- Uporaba aktivnega oglja, če je mogoče, v roku ene ure po zaužitju.
- Uporaba antidota acetilcisteina (intravensko) čim prej, če je mogoče v roku 8 ur po zaužitju. Acetilcistein je najbolj učinkovit, če se ga aplicira v prvih 8 urah po zaužitju prevelikega odmerka; učinek nato med 8 in 16 urami postopoma izgine. Nekoč so bili mnenja, da začetek zdravljenja več kot 15 ur po prevelikem odmerjanju nima učinka in da lahko morda celo poveča tveganje za jetrno encefalopatijo. Vendar pa se je izkazalo, da so zakasnele aplikacije varne, in študije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni do 36 ur po zaužitju, kažejo, da je mogoče koristne rezultate doseči po 15 urah. Poleg tega, intravenska aplikacija acetilcisteina bolnikom, ki imajo že razvito fulminantno okvaro jeter, dokazano zmanjša obolevnost in umrljivost. Začetni odmerek 150 mg/kg acetilcisteina v 200 ml glukoze v koncentraciji 50 mg/ml (5-%) mora biti dan intravensko v 15 minutah, temu sledi intravenska infuzija 50 mg/kg v 500 ml

glukoze v koncentraciji 50 mg/ml (5-%) v 4 urah in nato še 100 mg/kg v 1 litru glukoze v koncentraciji 50 mg/ml (5-%) v 16 urah. Otrokom je treba volumen intravenskih tekočin prilagoditi.

Ibuprofen:

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba izprazniti želodec, bodisi z bruhanjem ali izpiranjem, čeprav se bo verjetno odstranil le majhen delež zdravila, če je od zaužitja minila več kot ena ura. Ker je učinkovina kislina in se izloča z urinom, je teoretično koristno dati bazo in vzpodbuditi diurezo. Poleg podpornih ukrepov lahko peroralna uporaba aktivnega oglja pomaga zmanjšati absorpcijo in reabsorpcijo tablet ibuprofena.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: drugi analgetiki in antipiretiki; paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov; oznaka ATC: N02BE51

Mehanizem delovanja

Čeprav točno mesto delovanja in mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola nista jasno določena, se zdi, da ta inducira analgezijo z dvigom praga bolečine. Možen mehanizem lahko vključuje inhibicijo poti dušikovega oksida, ki jo uravnavajo različni nevrottransmiterski receptorji, vključno z N-metil-D-aspartatom in snovjo P.

Ibuprofen je derivat propionske kisline z analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim učinkom. Terapevtski učinki ibuprofena kot NSAID so posledica zaviranja aktivnosti encima ciklooksigenaze, kar zmanjša sintezo 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 se je pri jemanju enkratnih odmerkov 400 mg ibuprofena v 8 urah pred ali v 30 min po odmerjanju acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (odmerek 81 mg) 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 pričakovati klinično pomembnega učinka (glejte poglavje 4.5).

Klinična preskušanja

Odprta, navzkrižna študija z enkratnim odmerkom je bila izvedena pri zdravih odraslih, z namenom primerjave farmakokinetike zdravila Adobil s sorodnimi zdravili za odrasle, zdravilom, ki je vsebovalo 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena v obliki filmsko obloženih tablet. Ta študija je ugotovila naslednje:

- Celokupna izpostavljenost paracetamolu in ibuprofenu (površina pod krivuljo plazemske koncentracije; AUC) je bila enaka pri zdravilu Adobil in zdravilu, ki je vsebovalo 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena /v obliki filmsko obloženih tablet.
- Vrh plazemske koncentracije je bil malo višji pri zdravilu Adobil, medtem ko je bil čas za doseg vrha plazemske koncentracije enak.
- Hrana je znižala vrh plazemske koncentracije in podaljšala čas za doseg vrha plazemske koncentracije, predvsem pri paracetamolu.

Randomizirane, dvojno slepe študije pri odraslih s to kombinacijo učinkovin so bile izvedene na modelih akutnega zobobola, kot pooperativne bolečine.. Te študije so pokazale:

- V 48 urah je imelo zdravilo, ki je vsebovalo 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena v obliki filmsko obloženih tablet, hitrejši začetek delovanja kot posamezni učinkovini in močnejši analgetični učinek kot enak dnevni odmerek paracetamola ($p = 0,007$ v mirovanju, $p = 0,006$ pri aktivnosti) in ibuprofena ($p = 0,003$ v mirovanju, $p = 0,007$ pri aktivnosti).
- Vsi trije ocenjeni odmerki (pol tablete, ena tableta ali dve tableti) so bili učinkoviti v primerjavi s placebom ($p = 0,004$ – $0,002$) in največji odmerek (dve tableti) je imel največjo stopnjo odziva (50 %), najnižjo maksimalno oceno na lestvici VAS za oceno bolečine, najdaljši čas do uporabe rešilnega zdravila in najnižji % bolnikov, ki so potrebovali rešilno zdravilo. Vsi ti kazalci so bili signifikantno različni kot pri placebo ($p < 0,05$).

Randomizirana, enojno slepa študija s paralelnimi skupinami je primerjala farmakokinetične profile, odziv na odmerek, analgetični učinek in varnost velikega ter majhnega odmerka tega zdravila Adobil (paracetamol 32 mg/ml in ibuprofen 9,6 mg/ml peroralna supenzija) pri 251 otrocih, pri katerih je bila opravljena tonzilektomija z ali brez adenoidektomije (velik odmerek: 15 mg/kg paracetamola in 4,5 mg/kg ibuprofena, majhen odmerek: 12 mg/kg paracetamola in 3,6 mg/kg ibuprofena). Na dan operacije so 30 minut pred operacijo bolnikom dali polnilni odmerek (ekvivalenten dvakratnemu vzdrževalnemu odmerku). Po operaciji je bilo preučevano zdravilo dano vsakih 4–6 ur, do 4 odmerke v 24 urah. Ta študija je pokazala:

- Uporaba večjega odmerka je sorazmerno z velikostjo odmerka povečala izpostavljenost paracetamolu in ibuprofenu v primerjavi z manjšim odmerkom; pri večjem odmerku je povprečen C_{max} paracetamola znašal 22,7 $\mu\text{g/ml}$ in povprečen C_{max} ibuprofena 29,2 $\mu\text{g/ml}$. Povprečni AUC_{0-6h} je bil pri večjem odmerku paracetamola 69,0 $\mu\text{g.h/ml}$ in večjem odmerku ibuprofena 79,4 $\mu\text{g.h/ml}$. Vrh plazemske koncentracije je bil pri obeh skupinah dosežen sočasno (približno 1,4 ure za obe učinkovini).
- Rešilno zdravilo je na dan operacije potrebovalo manj bolnikov, ki so bili zdravljeni z večjim odmerkom zdravila Adobil, kot bolnikov, ki so bili zdravljeni z manjšim odmerkom zdravila Adobil (31,4 % v primerjavi s 47,7 %, $p = 0,019$).
- Oba režima odmerjanja sta zagotovila enakovredno analgezijo prvi dan po operaciji.
- Varnost zdravila Adobil so ocenjevali do 10 dni po operaciji in pri tem ugotovili, da je enakovredna v obeh skupinah.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Paracetamol in ibuprofen se hitro absorbirata iz prebavnega trakta in dosežeta najvišjo koncentracijo v plazmi v 10 do 60 minutah po peroralnem zaužitju.

V študiji, kjer so otroci pred tonzilektomijo peroralno prejeli zdravilo Adobil, sta bila vrha plazemskih koncentracij za paracetamol in ibuprofen dosežena po približno 80 minutah.

Hitrost in absorpcija paracetamola in ibuprofena iz kombiniranega zdravila sta malo zakasnjena ob zaužitju zdravila po hrani.

Porazdelitev

Kot pri drugih zdravilih s paracetamolom se ta porazdeli v večino telesnih tkiv.

Ibuprofen je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (90–99 %).

Biotransformacija

Paracetamol se obsežno presnavlja v jetrih in se izloča z urinom, v glavnem kot neaktivni glukuronidni in sulfatni konjugat. Manj kot 5 % se ga izloči v nespremenjeni obliki. Med metaboliti paracetamola je v manjšem deležu tudi hepatotoksičen hidroksiliran intermediat. Ta aktivni intermediat se prek

konjugacije z glutationom presnovi v netoksičen intermediat, vseeno pa se lahko kopiči v primeru prevelikega odmerjanja paracetamola in brez zdravljenja lahko povzroči hude ter celo ireverzibilne poškodbe jeter.

Paracetamol se pri nedonošenčkih, novorojenčkih in majhnih otrocih presnavlja drugače kot pri odraslih, med metaboliti prevladuje sulfatni konjugat.

Ibuprofen se obsežno presnavlja v jetrih do neaktivnih metabolitov, v glavnem prek glukuronidacije.

Presnovni poti paracetamola in ibuprofena sta različni, zato ne bi smelo priti do interakcij, kjer bi presnavljanje ene učinkovine vplivalo na presnavljanje druge učinkovine. V uradni študiji, kjer so s človeškimi jetrnimi encimi raziskovali možnost interakcij med presnovnimi potmi učinkovin, niso odkrili morebitnih interakcij.

V drugi študiji so pri zdravih prostovoljcih na tešče vrednotili vpliv ibuprofena na oksidativni metabolizem paracetamola. Rezultati študije so pokazali, da ibuprofen ni spremenil količine paracetamola, ki se presnavlja z oksidativnim metabolizmom, saj so bili deleži paracetamola in metabolitov paracetamola (glutaciona, merkapturata, cisteina, glukuronida in sulfata) podobni kot, ko je bil paracetamol dan samostojno ali sočasno z ibuprofenom (kot fiksna kombinacija zdravila s paracetamolom in ibuprofenom). V tej študiji so ovrgli pojav dodatnih tveganj za jetra zaradi hepatotoksičnega metabolita, NAPQI (N-acetil-p-benzokinonimin), iz paracetamola ob sočasni uporabi z ibuprofenom.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja paracetamola se giblje med 1 in 3 urami.

Neaktivni metaboliti in manjša količina nespremenjenega ibuprofena se hitro in popolnoma izločijo skozi ledvice, 95 % zaužitega odmerka se izloči z urinom v štirih urah po zaužitju. Razpolovni čas izločanja ibuprofena znaša približno 2 uri.

Farmakokinetično razmerje

V posebni študiji, kjer so raziskovali morebitne učinke paracetamola na plazemski očistek ibuprofena in obratno, niso odkrili interakcij med učinkovinama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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 študijah na podganah in miših niso našli dokazov o kancerogenih učinkih ibuprofena. Ibuprofen je pri kuncih povzročil zaviranje ovulacije kot tudi motenje vgnezenja pri različnih živalskih vrstah (kunec, podgana, miš). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi posteljico. Pri toksičnih odmerkih za mater so opazili povečano pojavnost malformacij (ventrikularnih septalnih okvar).

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko ibuprofen predstavlja tveganje za vodne organizme, predvsem za ribe.

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.

V študijah toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih, ki so bile izvedene na podganah, so ugotovili, da sočasna uporaba paracetamola in ibuprofena v enakem razmerju kot pri zdravilu Adobil (t.j. pri razmerju paracetamola in ibuprofena 3,3 proti 1) ter odmerkih, ki so približno enako veliki kot pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Adobil v največjem priporočenem odmerku, ne poveča tveganja za gastrointestinalno ali ledvično toksičnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

citronska kislina monohidrat (E 330)
glicerol (E 422)
maltitol, tekoči (E 965)
polisorbat 80 (E 433)
natrijev benzoat (E 211)
natrijev citrat dihidrat (E 331)
sukraloza (E 955)
Vivapur MCG 591P (mikrokristalna celuloza [E 460] in natrijev karmelozat [E 466])
ksantan gumi (E 415)
sredstvo za prekrivanje okusa*
aroma jagode*
sladilo*
aroma vanilije*
karmini (E 120)
prečiščena voda

*Vsebuje propilenglikol (E 1520).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po odprtju je 3 mesece, če se shranjuje pri temperaturi do 25 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Adobil je na voljo v rumeno-rjavi plastenki iz polietilentereftalata (PET), ki je zamašena s čepom in vsebuje 100 ml ali 200 ml suspenzije, z za otroke varno navojno zaporko iz polietilena. Za odmerjanje se uporablja 5-mililitrska odmerna brizga (povečevanje po 0,5 ml z oznakami za vsak 0,1 ml) iz polietilena/polipropilena.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swixx Biopharma Kft.
Árpád fejedelem útja 26–28
1023 Budimpešta
Madžarska

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

H/23/03046/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. 11. 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 2. 2023