

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adobil 500 mg/150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 500 mg paracetamola in 150 mg ibuprofena.

Pomožna snov z znanim učinkom:

laktoza monohidrat 3,81 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, kapsuli podobne tablete, dolge 19 mm z razdelilno zarezo na eni strani tablete in gladke na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Adobil je indicirano za začasno lajšanje bolečine povezane z: glavobolom, migreno, bolečinami v križu, menstrualnimi bolečinami, zobobolom, mišičnimi bolečinami, simptomi prehlada in gripe, bolečim grlom in zvišano telesno temperaturo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

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

Bolnik naj se posvetuje z zdravnikom, če se znaki bolezni ne izboljšajo ali poslabšajo, ali če je jemanje zdravila potrebno več kot 3 dni. To zdravilo je namenjeno kratkotrajni uporabi. Uporaba daljša od 3 dni ni priporočena.

Možnost pojava neželenih učinkov se lahko zmanjša z uporabo najmanjšega še učinkovitega odmerka za lajšanje simptomov najkrajši možni čas zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Odrasli

Običajni odmerek je ena do dve tableti vsakih 6 ur, po potrebi, vendar ne več kot šest tablet v 24 urah.

Otroci, mlajši od 18 let

Uporaba zdravila Adobil pri otrocih, mlajših od 18 let, ni priporočljiva.

Starostniki

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4). Starostniki imajo večje tveganje za pojav resnih posledic neželenih učinkov. Če je potrebno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

(NSAID), je priporočljiva uporaba najmanjšega še učinkovitega odmerka najkrajši možni čas. Med zdravljenjem z NSAID je potrebno bolnika redno spremljati glede krvavitev v prebavilih.

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

To zdravilo je priporočljivo jemati s polnim kozarcem vode.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo je kontraindicirano za uporabo pri:

- bolnikov z znanimi preobčutljivostnimi reakcijami na paracetamol, ibuprofen, druge NSAID ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- alkoholikov, saj lahko kronično prekomerno uživanje alkohola povzroči nagnjenost k hepatotoksičnosti (zaradi vsebnosti paracetamola),
- bolnikov, pri katerih so se po jemanju acetilsalicilne kisline ali drugih NSAID pojavili simptomi astme, koprivnice ali alergijskih reakcij,
- bolnikov z aktivno krvavitvijo v prebavilih ali peptično razjedo oziroma bolnikov, ki so imeli krvavitve v prebavilih ali peptično razjedo v preteklosti,
- bolnikov s hudim srčnim popuščanjem (NYHA razred IV), jetrno ali ledvično odpovedjo (glejte poglavje 4.4),
- bolnikov z možgansko ali drugo aktivno krvavitvijo,
- bolnikov z motnjami strjevanja krvi,
- nosečnicah v zadnjem trimesečju (glejte poglavje 4.6).

To zdravilo se ne sme jemati z drugimi zdravili, ki vsebujejo paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilno kislino, salicilate, ali s katerimi koli drugimi protivnetnimi zdravili (NSAID), razen če tako svetuje zdravnik (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

To zdravilo je namenjeno kratkotrajni uporabi, zato uporaba daljša od 3 dni ni priporočljiva.

Okvara jeter

Uporaba paracetamola v večjih odmerkih, kot je priporočeno, lahko vodi v hepatotoksičnost in celo v odpoved jeter ali smrt. Bolnikom z okvarjeno jetrno funkcijo ali anamnezo jetrnih bolezni ali bolnikom, ki so na dolgotrajnem zdravljenju z ibuprofenom ali paracetamolom, je potrebno redno spremljati jetrno funkcijo, saj so poročali o manjšem in prehodnem vplivu ibuprofena na jetrne encime.

Poročali so o hudih jetrnih reakcijah, vključno z zlatenico in smrtnimi primeri hepatitisa, ki so se pojavili v redkih primerih 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 bolezni jeter, ali če se pojavijo sistemski simptomi (npr. eozinofilija, izpuščaji, itd.), je zdravljenje z ibuprofenom potrebno prekiniti. Poročali so, da obe učinkovini povzročata hepatotoksičnost in celo odpoved jeter, še posebej paracetamol.

Bolniki, ki redno uživajo čezmerne količine alkohola, naj ne jemljejo tega zdravila.

Bolnikom, ki kažejo poslabšanje jetrne funkcije, je priporočljivo zmanjšati odmerke zdravila. Z zdravljenjem je potrebno prekiniti, če se pri bolnikih razvije huda jetrna odpoved (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

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. Vendar pa to zdravilo vsebuje tudi ibuprofen – potrebna je 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, nefrotski sindrom in ledvično odpoved. Ledvične okvare, ki jih povzroča ibuprofen, so običajno reverzibilne. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, srca ali jeter, bolnikih, ki uporabljajo diuretike in zaviralce ACE, in pri starostnikih je potrebna previdnost, saj lahko uporaba nesteroidnih protivnetnih učinkovin povzroči poslabšanje ledvične funkcije. Pri teh bolnikih naj se uporabljajo najmanjši možni odmerki in redno spremlja ledvična funkcija. Z zdravljenjem je potrebno prekiniti, če se pri bolnikih razvije huda ledvična okvara (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE ali antagonistov receptorjev za angiotenzin, protivnetnih učinkovin in tiazidnih diuretikov

Sočasna uporaba zaviralcev ACE (inhibitorjev ACE ali antagonistov receptorjev za angiotenzin), protivnetnih učinkovin (NSAID ali inhibitorjev 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 serumskega kreatinina, še posebej pri uvedbi kombiniranega zdravljenja. Potrebna je previdnost pri uporabi kombinacij učinkovin iz teh treh skupin, še posebej pri starostnikih in bolnikih s predhodno obstoječo ledvično okvaro.

Starostniki

Prilagoditev predpisanega odmerka pri starejših bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje s paracetamolom, ni potrebna. Bolniki, ki potrebujejo zdravljenje daljše od 10 dni, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom glede spremljanja stanja, vendar zmanjšanje priporočenega odmerka ni potrebno. Potrebna pa je previdnost pri uporabi ibuprofena, saj se ne sme uporabljati pri odraslih, starejših od 65 let, brez predhodne obravnave spremljajočih bolezni in sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili zaradi povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov, še posebej odpovedi srca, razjed prebavnega trakta in ledvičnih okvar.

Hematološki učinki

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

Koagulacijske motnje

Tako kot drugi NSAID lahko tudi ibuprofen inhibira 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 potrebno zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, uporabljati previdno pri bolnikih z okvarami intrinzične koagulacije in tistih, ki prejemajo antikoagulantno zdravljenje.

Učinki na prebavila

Pri uporabi NSAID so poročali o pojavu razjed, hudih krvavitev ali predrtij v zgornjem delu prebavil. Tveganje se poveča pri uporabi večjih odmerkov, dlje trajajočem zdravljenju, pri bolnikih, starejših od 65 let, pa se ti neželeni učinki pojavljajo pogosteje. Pri nekaterih bolnikih se lahko pojavi dispepsija, zgaga, slabost, bolečina v želodcu ali driska. Tveganje za pojav naštetih neželenih učinkov je minimalno v primerih, ko je to zdravilo uporabljeno v predpisanih odmerkih za nekaj dni.

Pri bolnikih z anamnezo krvavitev v prebavilih ali razjede prebavil je potrebno zdravila, ki vsebujejo ibuprofen, uporabljati previdno in v najmanjših še učinkovitih odmerkih za najkrajši možni čas, saj se stanje bolnika lahko poslabša.

Zaradi vsebnosti ibuprofena je potrebno to zdravilo uporabljati s previdnostjo pri bolnikih z anamnezo bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) kot tudi pri bolnikih s porfirijo in noricami (*Varicella*).

Uporabo tega zdravila je potrebno prekiniti, če se pojavijo znaki krvavitev v prebavilih.

Sočasna uporaba acetilsalicilne kisline in NSAID tudi poveča tveganje za pojav resnih neželenih učinkov v prebavilih.

Srčnožilni trombotični učinki

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 cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo 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 kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

Bolniki s kardiovaskularno boleznijo ali dejavniki tveganja za kardiovaskularne zaplete so tudi lahko bolj ogroženi. Za zmanjšanje tveganja za pojav neželenih kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, ki uporabljajo NSAID, zlasti tistih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne zaplete, naj se uporabljajo najmanjši še učinkoviti odmerki najkrajši možni čas.

Na voljo ni doslednih dokazov, da sočasna uporaba acetilsalicilne kisline zmanjšuje možno povečano tveganje za resne kardiovaskularne trombotične zaplete povezane z uporabo NSAID.

Hipertenzija

Uporaba NSAID lahko povzroči pojav nove ali poslabšanje predhodno 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 potrebno spremljanje krvnega tlaka.

Srčno popuščanje

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali NSAID, so opazili zastajanje tekočin in edem, zato je potrebna previdnost pri bolnikih z zadrževanjem tekočin ali srčnim popuščanjem.

Hude kožne reakcije

Uporaba NSAID lahko zelo redko povzroči hude kožne reakcije, kot so eksfoliativni dermatitis, toksična epidermalna nekroliza (TEN) in Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), ki lahko povzročijo smrtni izid in se pojavijo brez opozorila. Ti resni neželeni učinki so neobičajni in neodvisni od odmerka in trajanja zdravljenja. V povezavi z zdravili, ki vsebujejo ibuprofen, so poročali o akutni generalizirani eksantemski pustulozi (AGEP). Bolnike je potrebno opozoriti na znake in simptome resnih kožnih reakcij in jim svetovati, da se ob prvem pojavu kožnih izpuščajev ali drugih znakov preobčutljivosti posvetujejo z zdravnikom.

Predhodno obstoječa astma

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

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.

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) ali drugimi boleznimi vezivnega tkiva.

Možni vplivi na laboratorijske teste

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

Urinski testi

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

Zakrivanje znakov okužbe

Tako kot druga zdravila tega razreda lahko tudi ibuprofen z znižanjem zvišane telesne temperature prikrije običajne znake okužbe.

Posebna opozorila

Pri bolnikih, ki so na podaljšanem zdravljenju s kortikosteroidi, je v izogib poslabšanju bolezni ali adrenalne insuficience potrebna postopna in ne takojšnja ukinitve zdravljenja, ko se v režim 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.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,81 mg laktoze, skupaj 22,86 mg laktoze na največji priporočen dnevni odmerek. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

- antikoagulantna zdravila (varfarin) – odmerek bo morda potrebno zmanjšati v primeru, sočasna jemanja paracetamola in antikoagulantov dalj časa,
- učinkovine, ki povečujejo praznjenje želodca, npr. metoklopramid, povečujejo absorpcijo paracetamola,
- učinkovine, ki zmanjšujejo praznjenje želodca, npr. propantelin, antidepresivi z antiholinergičnim delovanjem in narkotični analgetiki, znižujejo absorpcijo paracetamola,
- paracetamol lahko poviša plazemske koncentracije kloramfenikola,

- pri bolnikih, ki prejemajo druga morebitno hepatotoksična zdravila ali zdravila, ki inducirajo jetrne mikrosomalne encime, kot so alkohol in antikonvulzivi, se lahko poveča tveganje za toksičnost paracetamola,
- izločanje paracetamola in njegove plazemske koncentracije se lahko spremenijo ob sočasnem jemanju probenecida,
- holestiramin zmanjša absorpcijo paracetamola, če je apliciran 1 uro pred ali po odmerku paracetamola,
- poročali so o hudi hepatotoksičnosti pri terapevtskih odmerkih ali zmernih prevelikih odmerkih paracetamola pri bolnikih, ki se zdravijo z izoniazidom samim ali z izoniazidom v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje tuberkuloze,
- po uporabi paracetamola je prišlo do pojava hude hepatotoksičnosti pri bolniku, ki je prejemal zidovudin in kotrimoksazol.

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

- antikoagulanti, vključno z varfarinom – ibuprofen moti stabilnost INR (internacionalno normalizirano razmerje) in lahko poveča tveganje za hudo krvavitev in včasih krvavitve s smrtnim izidom, zlasti pri krvavitvah v prebavilih. Pri bolnikih, ki prejemajo varfarin, naj se ibuprofen uporablja le, če je to nujno potrebno, bolnike pa je potrebno skrbno spremljati,
- ibuprofen lahko zniža ledvični očistek in poveča plazemske koncentracije litija,
- ibuprofen lahko zmanjša antihipertenzivni učinek ACE inhibitorjev, zaviralcev beta adrenergičnih receptorjev in diuretikov ter lahko povzroči natriurezo in hiperkaliemijo pri bolnikih, ki prejemajo tovrstno zdravljenje,
- ibuprofen zmanjša očistek metotreksata,
- ibuprofen lahko zviša plazemske koncentracije srčnih glikozidov,
- ibuprofen lahko poveča tveganje za gastrointestinalne krvavitve, zlasti ob sočasnem jemanju kortikosteroidov,
- ibuprofen lahko podaljša čas krvavitve pri bolnikih, ki se zdravijo z zidovudinom,
- ob sočasni uporabi ibuprofena in probenecida, antidiabetikov ali fenitoina lahko pride do interakcij,
- ob sočasni uporabi ibuprofena in takrolimusa, ciklosporina, sulfonilsečnin in kinolonskih antibiotikov lahko pride do interakcij.

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 verjetno, da bi prišlo do pojava klinično pomembnih učinkov (glejte poglavje 5.1).

Pri sočasnem jemanju zdravila Adobil z nekaterimi zdravili lahko pride do interakcij. Ta zdravila so:

- varfarin, zdravilo, ki preprečuje tvorjenje krvnih strdkov,
- zdravila za zdravljenje epilepsije ali krčev,
- kloramfenikol, antibiotik, ki se uporablja za zdravljenje ušesnih in očesnih okužb,
- probenecid, zdravilo za zdravljenje putike,
- zidovudin, zdravilo za zdravljenje HIV (virusa, ki povzroči sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti - AIDS),
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze, kot npr. izoniazid,
- acetilsalicilna kislina, salicilati ali drugi NSAID,
- zdravila za zniževanje zvišanega krvnega pritiska in za druga srčna obolenja,
- diuretiki, zdravila, ki povečajo izločanje urina,
- litij, zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih oblik depresije,
- metotreksat, zdravilo za zdravljenje artritisa in nekaterih vrst raka,
- kortikosteroidi, kot sta prednizon, kortizon.

Zdravilo Adobil lahko vpliva na delovanje zgoraj omenjenih zdravil ali pa ta vplivajo na delovanje zdravila Adobil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba tega zdravila med nosečnostjo ni preizkušena. V povezavi z uporabo NSAID pri ljudeh so poročali o primerih prirojenih nepravilnosti, čeprav so podatki o neželenih učinkih med nosečnostjo po zdravljenju s paracetamolom pomanjkljivi.

To zdravilo je kontraindicirano v zadnjem trimesečju nosečnosti, zlasti v zadnjih nekaj dneh pred pričakovanim porodom.

Varnost uporabe ibuprofena med nosečnostjo ni dovolj preizkušena, zaradi česar se tega zdravila ne sme uporabljati prvih 6 mesecev nosečnosti, razen če morebitna korist za bolnico odtehta morebitno tveganje za zarodek. Uporaba ibuprofena je kontraindicirana v zadnjih 3 mesecih nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Veliko število podatkov uporabe paracetamola 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 pomembnih količinah, zato na podlagi razpoložljivih objavljenih podatkov dojenje ni kontraindicirano.

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

Glede na zgoraj navedene podatke, dojenja ni treba prekiniti med kratkotrajnim zdravljenjem v priporočenih odmerkih tega zdravila.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Adobil nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Klinična preskušanja s tem zdravilom niso pokazala drugih neželenih učinkov, kot tistih, ki so znani pri uporabi paracetamola ali ibuprofena v monoterapiji.

V nadaljevanju so neželeni učinki razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),

zelo redki ($< 1/10.000$),

neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<p>Občasni: znižanje hemoglobina in hematokrita. Čeprav ni bila dokazana vzročna povezava, so poročali o epizodah krvavitev (npr. epistaksa, menoragija) med zdravljenjem z zdravilom.</p> <p>Zelo redki: poročali so o hematopoetskih motnjah (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitična anemija, levkopenija, nevtropenija, pancitopenija in trombocitopenija z ali brez purpura) po uporabi paracetamola, vendar niso bile nujno vzročno povezane z zdravilom.</p>
Srčne bolezni	<p>Pogosti: edemi, zastajanje tekočine; zastajanje tekočine običajno hitro mine po prekinitvi zdravljenja.</p> <p>Zelo redki: poročali so o palpitacijah, tahikardiji, aritmiji in drugih motnjah srčnega ritma. O hipertenziji in srčni odpovedi so poročali v povezavi z zdravljenjem z NSAID.</p>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<p>Pogosti: tinitus (za zdravila z ibuprofenom).</p> <p>Zelo redki: vrtoglavica.</p>
Očesne bolezni	<p>Občasni: ambliopija (zamegljen in/ali oslavljen vid, skotomi in/ali spremembe v zaznavanju barve) se je pojavila, vendar je običajno reverzibilna po prenehanju zdravljenja. Vsak bolnik z očesno boleznijo naj opravi oftalmološki pregled, ki vključuje centralno vidno polje.</p>
Bolezni prebavil	<p>Pogosti: bolečina v trebuhu, driska, dispepsija, slabost, nelagodje v želodcu in bruhanje.</p> <p>Občasni: napenjanje in zaprtje, peptična razjeda, perforacija ali krvavitev v prebavilih, s simptomi melene, hematemeze, včasih s smrtnim izidom, zlasti pri starostnikih. Po uporabi zdravila so poročali tudi o ulceroznem stomatitisu in poslabšanju ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni. Manj pogosto so opazili gastritis in poročali o pankreatitisu.</p>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<p>Zelo redki: izčrpanost, splošno slabo počutje.</p>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<p>Zelo redki: nenormalna jetrna funkcija, hepatitis in zlatenica; pri prevelikem odmerjanju lahko paracetamol povzroči akutno jetrno odpoved, jetrno odpoved, nekrozo jeter in poškodbo jeter.</p>
Bolezni imunskega sistema	<p>Občasni: poročali so o drugih alergijskih reakcijah, vendar vzročna povezava ni bila ugotovljena: serumska bolezen, eritematozni lupus, Henoch-Schönleinova purpura, angioedem.</p> <p>Zelo redki: poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s kožnimi izpuščaji in navzkrižno občutljivostjo na simpatomimetike.</p>
Preiskave	<p>Pogosti: povišanje alanin-aminotransferaze, povišanje γ-glutamilttransferaze in nenormalni testi jetrne funkcije pri uporabi paracetamola. Povišanje kreatinina in sečnine v krvi.</p> <p>Občasni: povišanje aspartat-aminotransferaze, povišanje alkalne fosfataze v krvi, povišanje kreatin fosfokinaze v krvi, znižanje hemoglobina in povišanje števila trombocitov.</p>
Presnovne in prehranske motnje	<p>Občasni: ginekomastija, hipoglikemična reakcija.</p> <p>Zelo redki: V primeru metabolne acidoze je vzročna povezava negotova zaradi zaužitja več kot ene učinkovine. Znan je primer metabolne acidoze po zaužitju 75 gramov paracetamola, 1,95 grama acetilsalicilne kisline in manjše količine tekočega gospodinjskega čistila. Bolnik je imel tudi anamnezo napadov, za katere avtorji poročajo, da bi lahko povišali raven laktata, značilno za metabolno acidozo.</p> <p>Metabolni neželeni učinki vključujejo hipokaliemijo. O metabolnih neželenih učinkih, vključno z metabolno acidozo, so poročali po izjemno prevelikem odmerku paracetamola.</p>

Bolezni živčevja	<p>Pogosti: omotica, glavobol, živčnost.</p> <p>Občasni: depresija, nespečnost, zmedenost, čustvena labilnost, zaspanost, aseptični meningitis z zvišano telesno temperaturo in komo.</p> <p>Redki: parestezije, halucinacije, nenavadne sanje.</p> <p>Zelo redki: paradoksalna stimulacija, optični nevritis, psihomotorične motnje, ekstrapiramidalni učinki, tremor in krči.</p>
Bolezni sečil	<p>Občasni: zastajanje urina.</p> <p>Zelo redki: nefrotoksičnost različnih oblik, vključno z intersticijskim nefritisom, nefrotičnim sindromom ter akutno in kronično odpovedjo ledvic.</p> <p>Ledvični neželeni učinki se najpogosteje pojavijo pri prevelikem odmerjanju, po kronični zlorabi (pogosto z več analgetiki) ali v povezavi s paracetamolom povzročeno hepatotoksičnostjo.</p> <p>Akutna tubularna nekroza se običajno pojavi skupaj z odpovedjo jeter, vendar obstajajo redki primeri, ko se je pojavila sama. Možno povečanje tveganja za karcinom ledvičnih celic je povezano s kronično uporabo paracetamola.</p> <p>Študija primerov in kontrol bolnikov v zadnjem stadiju ledvične bolezni nakazuje, da lahko dolgotrajna uporaba paracetamola občutno poveča tveganje za ledvično bolezen v zadnjem stadiju, zlasti pri bolnikih, ki prejemajo več kot 1000 mg na dan.</p>
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<p>Občasni: gosti respiratorni izločki.</p> <p>Zelo redki: reakcije dihal, vključno z: astmo, poslabšanjem astme, bronhospazmom in dispnejo.</p>
Bolezni kože in podkožja	<p>Pogosti: izpuščaji (vključno z makulopapuloznim izpuščajem), pruritus.</p> <p>Zelo redki: hiperhidroza, purpura in fotosenzitivnost; poročali so o zelo redkih primerih resnih kožnih reakcij, kot so eksfoliativni dermatitis in bulozne reakcije, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo.</p> <p>Neznana pogostnost: kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi kot posledica zdravljenja z zdravilom (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP).</p>

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (na primer miokardni infarkt ali 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 ali celo odpoved. Simptomi prevelikega odmerjanja paracetamola v prvih 24 urah so bledica, slabost, bruhanje, anoreksija in bolečina v trebuhu. Poškodba jeter lahko postane opazna 12 do 48 ur po zaužitju. Lahko se pojavijo nepravilnosti metabolizma glukoze in metabolna acidoza. Pri hudih zastrupitvah se jetna odpoved lahko stopnjuje v encefalopatijo, komo in smrt. V odsotnosti resnih poškodb jeter se lahko razvije akutna ledvična odpoved z akutno tubularno nekrozo. Poročali so tudi o srčnih aritmijah. Poškodbe jeter so možne pri odraslih, ki so zaužili 10 g ali več paracetamola, zaradi prekomernih količin toksičnih metabolitov.

Ibuprofen

Simptomi vključujejo slabost, 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 metabolna acidoza.

Zdravljenje

Paracetamol

Zaradi tveganja za poškodbe jeter, ki se pojavijo po nekaj urah ali celo dneh, je takojšnje zdravljenje nujno za obvladovanje prevelikega odmerjanja paracetamola tudi, ko ni očitnih simptomov. Zdravniško zdravljenje je priporočeno, brez odlašanja, pri vsakem bolniku, ki je zaužil 7,5 g paracetamola ali več v predhodnih 4 urah. Potrebno je pretehtati možnost izpiranja želodca. Specifično zdravljenje za izničenje poškodb jeter s protistrupom, kot je acetilcistein (intravensko) ali metionin (peroralno), je potrebno uvesti čim prej.

Acetilcistein ima največji učinek, če ga apliciramo v prvih 8 urah po zaužitju prevelikega odmerka, njegov učinek pa se postopoma zmanjšuje med 8 in 16 urami. Včasih je veljalo, da začetno zdravljenje več kot 15 ur po prevelikem odmerku ni koristno in lahko poveča tveganje za jetrno encefalopatijo. Izkazalo pa se je, da je pozno apliciranje varno. Študije na bolnikih, zdravljenih do 36 ur po zaužitju, kažejo, da so blagodejni učinki zdravljenja možni tudi po 15 urah. Nadalje, dokazano je, da intravensko apliciranje acetilcisteina bolnikom z razvito fulminantno odpovedjo jeter znižuje obolevnost in smrtnost.

Začetni odmerek 150 mg/kg acetilcisteina v 200 ml 5% glukoze se intravensko aplicira v času 15 minut, sledi intravenska infuzija 50 mg/kg v 500 ml 5% glukoze v času 4 ur ter nato 100 mg/kg v 1 litru 5% glukoze v času 16 ur. Pri otrocih je potrebna prilagoditev količine infuzijske tekočine.

Metionin se daje peroralno 2,5 g vsake 4 ure do 10 g. Zdravljenje z metioninom je potrebno pričeti v roku 10 ur po zaužitju paracetamola, drugače je zdravljenje neučinkovito in lahko poslabša poškodbe jeter.

Resni simptomi so lahko vidni šele po 4 ali 5 dneh po prevelikem odmerjanju, zato je potrebno bolnike pozorno spremljati daljše časovno obdobje.

Ibuprofen

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paracetamol, kombinacije brez psiholeptikov; oznaka ATC: N02BE51

Mehanizem delovanja

Čeprav točno mesto delovanja in mehanizem analgetičnega delovanja paracetamola nista jasno določena, je očitno, da 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 inhibicije 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 posameznih odmerkov 400 mg ibuprofena 8 h 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

Na modelih akutnega zobobola, kot po-operativne bolečine, so bile izvedene randomizirane, dvojno slepe študije, katerih rezultati so pokazali:

- V 48 urah je imelo to zdravilo (paracetamol/ibuprofen = Adobil) 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, ena 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, najdaljši čas do uporabe rešilnega zdravila in najnižji % bolnikov, ki so potrebovali rešilno zdravilo. Vsi ti kazalci so bili signifikantno različni kot pri placebo ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tako paracetamol kot ibuprofen se hitro absorbirata iz prebavnega trakta in dosežeta najvišjo plazemsko koncentracijo v 10 do 60 minutah po peroralnem zaužitju. Hitrost in obseg absorpcije 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 v urin, 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. Aktivni intermediat se prek konjugacije z glutationom presnovi v netoksičen intermediat, vseeno pa se lahko nakopiči v primeru prevelikega odmerjanja paracetamola in brez zdravljenja povzroči resne in celo ireverzibilne poškodbe jeter. Paracetamol se pri nedonošenčkih, novorojenčkih in majhnih otrocih presnavlja drugače kot pri odraslih, prevladujejo sulfatni konjugati.

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 formalni 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 deleža paracetamola, ki se presnavlja z oksidativnim metabolizmom, saj so bili deleži paracetamola in njegovih metabolitov (glutation-, merkapturat-, cistein-, glukuronid- in sulfat-paracetamol) podobni, ko je bil paracetamol apliciran sam ali v kombinaciji z ibuprofenom (kot fiksna kombinacija paracetamol/ibuprofen). V tej študiji so ovrgli pojav dodatnih tveganj za jetra zaradi hepatotoksičnega metabolita, NAPQI, 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 prek ledvic, 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

Toksikološki varnostni profil ibuprofena in paracetamola je bil potrjen pri poskusih na živalih. Poleg podatkov, ki so že objavljeni v tem Povzetku glavnih značilnosti zdravila, ni na voljo novih relevantnih predkliničnih podatkov.

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

koruzni škrob

predgelirani koruzni škrob

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

magnezijev stearat

Opadry white OY-LS-58900, ki vsebuje:

- HPMC 2910 (hidroksipropilmetilceluloza/hipromeloza) 15cP (E464)

- laktoza monohidrat
 - titanov dioksid (E171)
 - makrogol/PEG – 4000
 - natrijev citrat dihidrat (E331)
- smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje 8, 10, 16, 20, 24, 30 ali 32 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu iz 250 µm PVC filma in 25 µm aluminijaste folije.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

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/14/01959/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.12.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 27.02.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2019