

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Parapró 200/500mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 200 mg af íbúprófeni og 500 mg af parasetamóli.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða næstum hvítar sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, um það bil 19,7 mm á lengd og 9,2 mm á breidd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til þess að lina tímabundið væga eða miðlungsmikla verki sem tengjast mígreni, höfuðverk, bakverk, tíðaverk, tannverk, gigtar- og vöðvaverkjum, verkjum vegna vægrar bólgu í liðum, einkennum kvefs og flensu, særindum í hálsi og hita. Þetta lyf hentar þeim vel sem þurfa meiri verkjastillingu en parasetamól og íbúprófen veita ein og sér.

Parapró er ætlað til notkunar hjá fullorðnum, 18 ára og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Aðeins til skammtímanotkunar.

Lágmarka má aukaverkanir með því að nota minnsta virka skammt í eins stuttan tíma og nauðsynlegt er til þess að lina einkenni (sjá kafla 4.4).

Ef sjúklingur þarf að nota lyfið í meira en 3 daga, eða ef einkennin versna, skal leita ráða hjá lækni.

Fullorðnir

1 tafla allt að þrisvar á dag með vatni. Látið minnst 6 klst. líða á milli skammta.

Ef einnar töflu skammtur dugar ekki til að ná stjórn á einkennum má taka að hámarki tvær töflur allt að þrisvar á dag. Látið minnst 6 klst. líða á milli skammta.

Ekki skal taka fleiri en 6 töflur (3.000 mg af parasetamóli, 1.200 mg af íbúprófeni) á sólarhring.

Til að minnka líkur á aukaverkunum er ráðlagt að taka Parapró með mat.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Aldraðir eru viðkvæmari fyrir alvarlegum afleiðingum aukaverkana. Ef notkun bólgueyðandi gigtarlyfja er talin nauðsynleg, skal nota minnsta virka skammt í sem stystan tíma. Fylgjast skal reglulega með sjúklingi með tilliti til blæðinga í meltingarvegi meðan meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum stendur yfir.

Börn

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 18 ára.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

4.3 Frábendingar

Lyfið er ekki ætlað sjúklingum þegar eftirfarandi á við:

- ofnæmi fyrir íbúprófeni, parasetamóli eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- saga um ofnæmisviðbrögð (t.d. berkjukrampa, ofnæmisabjúg, astma, nefslímubólgu eða ofsakláða) í tengslum við asetýlsalisýlsýru eða önnur bólgueyðandi gigtarlyf.
- saga um eða sár/rof eða blæðingu í meltingarvegi, þ.m.t. sem tengjast notkun bólgueyðandi gigtarlyfja (sjá kafla 4.4).
- storkugalli.
- alvarleg lifrabílu, alvarleg nýrnabilun eða alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur IV) (sjá kafla 4.4).
- samhliða töku annarra NSAID-lyfja, þ.m.t. sértækir cycló-oxýgenasa-2 (COX-2) hemlar og stærri skammta af asetýlsalisýlsýru en 75 mg daglega - slíkt getur aukið hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.5).
- samhliða töku annarra lyfja sem innihalda parasetamól – slíkt getur aukið líkur á alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).
- á síðasta þriðjungu meðgöngu vegna hættu á ótímabærri lokun slagæðarásar (ductus arteriosus) og hugsanlegum lungnaháþrýstingi (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukin hættu er á ofskömmun parasetamóls hjá sjúklingum með áfengistengdan lifrarsjúkdóm, annan en skorpulífur. Leita skal læknishjálpar tafarlaust ef líkur eru á ofskömmun, jafnvel þó sjúklingi líði vel, vegna hættu á síðkomnum alvarlegum lifrarskaða.

Draga má úr aukaverkunum með því að nota minnsta árangursríkan skammt í eins stuttan tíma og mögulegt er til þess að meðhöndla einkenni (sjá kafla 4.2 og áhættu tengda meltingarfærum og hjarta og æðakerfi hér á eftir) ásamt því að taka lyfið inn með mat (sjá kafla 4.2).

Aldraðir

Hjá öldruðum er tíðni aukaverkana bólgueyðandi gigtarlyfja aukin, einkum blæðing og rof í meltingarfærum sem geta reynst banvæn (sjá kafla 4.2).

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með ákveðna sjúkdóma:

- *Öndunarfærasjúkdómar*

Greint hefur verið frá því að bólgueyðandi gigtarlyf kalli fram berkjukrampa hjá sjúklingum sem þjást af eða hafa sögu um berkjuastma eða ofnæmissjúkdóm.

- *Skert starfsemi hjarta- og æðakerfis, nýrna og lifrar:*

Lyfjagjöf bólgueyðandi gigtarlyfja kann að valda skammtaháðri minnkun á myndun prostaglandína sem getur valdið nýrnabilun. Mest hættu er á þessum viðbrögðum hjá sjúklingum með skerta

nýrnastarfsemi, hjartakvilla, röskun á lifrarástarfsemi, hjá þeim sem taka þvagræsilyf og öldruðum. Fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi þessara sjúklinga (sjá kafla 4.3).

- *Áhrif á hjarta og æðakerfi og blóðrás í heila*

Viðeigandi eftirlit og ráðgjöf eru nauðsynleg fyrir sjúklinga með sögu um háþrýsting og/eða væga til í meðallagi mikla hjartabilun vegna þess að vökvasöfnun og þjúgur hafa komið fram við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja.

Klínískar rannsóknir benda til þess að notkun á íbúprófeni, einkum í stórum skömmtum (2.400 mg/dag), kunni að tengjast lítillaga aukinni hættu á segamyndun í slagæðum (t.d. hjartadrepi eða slagi). Á heildina litið, benda faraldsfræðilegar rannsóknir ekki til þess að litlir skammtar af íbúprófeni (t.d. ≤1.200 mg/dag) tengist aukinni áhættu á segamyndun í slagæðum.

Aðeins skal veita sjúklingum með vanmeðhöndlaðan háþrýsting, hjartabilun (NYHA II-III), hjartasjúkdóm með blóðþurrð, sjúkdóm í útlægum slagæðum og/eða sjúkdóm í heilaeðum íbúprófen meðferð eftir vandlega íhugun og forðast skal notkun stórra skammta (2.400 mg/dag). Aðeins skal hefja langtímameðferð hjá sjúklingum með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar) eftir vandlega íhugun, sérstaklega ef þörf er á stórum skömmtum af íbúprófeni (2.400 mg/dag).

- *Blæðing í meltingarvegi, sáramyndun og rof*

Greint hefur verið frá blæðingum, sáramyndunum og rofi í meltingarfærum, sem geta verið banvæn, með öllum bólgueyðandi gigtarlyfjum, á öllum stigum meðferðar og með eða án forstíggiseinkenna eða fyrri sögu um alvarleg tilvik í meltingarfærum.

Hætta á blæðingum, sáramyndunum og rofi í meltingarfærum eykst með stærri skömmtum af bólgueyðandi gigtarlyfjum hjá sjúklingum með sögu um sár, sérstaklega ef þeim hafa fylgt blæðingar eða rof (sjá kafla 4.3) og hjá öldruðum. Þessir sjúklingar eiga að hefja meðferð með minnsta fáanlegum skammti. Íhuga skal samhliða meðferð með verjandi efnum (t.d. mísoprostóli eða prótónpumpuhemlum) fyrir þessa sjúklinga og einnig fyrir sjúklinga sem þurfa einnig að taka lágskammta asetýlsalisýlsýru eða önnur lyf, sem líkleg eru til að auka hættu á meintilvikum í meltingarfærum (sjá neðar og kafla 4.5).

Sjúklingar með sögu um eitranir í meltingarfærum, sérstaklega aldraðir, eiga að láta vita af öllum óvenjulegum einkennum (einkum blæðingum í meltingarvegi), einkum á fyrstu stigum meðferðar.

Gæta þarf varúðar hjá sjúklingum sem samhliða fá lyf sem aukið geta hættu á sáramyndun eða blæðingum, s.s. barkstera til inntöku, storkuvara eins og warfarín, sértæka serótónín endurupptökuhempla eða blóðflöguhemjandi lyf eins og asetýlsalisýlsýru (sjá kafla 4.5).

Hætta á meðferð með lyfjum sem innihalda íbúprófen ef fram koma blæðingar eða sáramyndun í meltingarvegi hjá sjúklingi.

Gæta skal varúðar við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja hjá sjúklingum með sögu um sjúkdóma í meltingarvegi (sarasjúkdóm í þörmum, Crohns sjúkdóm) þar sem þessir sjúkdómar geta versnað (sjá kafla 4.8).

- *Rauðir úlfar og blandaðir bandvefssjúkdómar*

Hjá sjúklingum með rauða úlfa og blandaða bandvefssjúkdóma getur hætta á heilahimnubólgu án sýkingar verið aukin (sjá kafla 4.8).

Áhrif á húð

Tilkynnt hefur verið um örfá tilvik um alvarleg húðviðbrögð í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, sumum hverjum banvænum, s.s. flagningshúðbólga, Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (sjá kafla 4.8). Hættan á þessum viðbrögðum virðist vera mest snemma á meðferðartíma, yfirleitt koma fyrstu einkennum fram innan mánaðar frá því meðferð hefst. Hætta á notkun lyfsins strax og fyrst verður vart við húðútbrot, slímhúðarsár eða önnur merki um ofnæmi.

Skert frjósemi kvenna

Lyfið gæti skert frjósemi kvenna og er ekki ráðlagt konum sem ætla að verða þungaðar. Hjá konum sem eiga í erfiðleikum með að verða þungaðar eða eru í rannsóknum vegna hugsanlegrar ófrjósemi á að meta hvort hætta eigi meðferð.

Falin einkenni undirliggjandi sýkinga

Parapró getur falið einkenni sýkingar, sem getur leitt til þess að viðeigandi meðferð seinkar og þannig gert afleiðingar sýkingarinnar verri. Þetta hefur sést í tilvikum lungnabólgu af völdum bakteríusýkingar sem smitast hefur utan sjúkrahúss og við bakteríusýkingar sem fylgikvillum hlaupabólu. Fylgjast skal með sýkingu þegar Parapró er gefið við sóthita eða til að lina verki í tengslum við sýkingu. Fyrir sjúklinga utan sjúkrahúss gildir að þeir skulu ráðfæra sig við lækni ef einkennin eru þrálát eða versna.

Ráðlegt er að gæta varúðar þegar parasetamól er gefið samhliða flucloxacillíni vegna aukinnar hættu á blóðsýringu með miklum anjónamun (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)), einkum hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi, sýklasótt, vannæringu og aðrar orsakir glutathionskorts (t.d. langvinn drykkjusýki), svo og hjá þeim sem nota hámarksdagskammta af parasetamóli. Mælt er með nánu eftirliti, m.a. mæling á 5-oxoprólíni í þvagi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki á að nota lyfið (eins og á við um öll önnur lyf sem innihalda parasetamól) samhliða öðrum lyfjum sem innihalda parasetamól vegna aukinnar hættu á alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.3).

Ekki á að nota lyfið (eins og á við um öll önnur lyf sem innihalda íbúprófen og bólgueyðandi gigtarlyf) samhliða:

- *Asetýlsalisýlsýru*: Almennt er samhliða notkun íbúprófens og asetýlsalisýlsýru ekki ráðlögð vegna hugsanlegrar hættu á auknum aukaverkunum.
- *Öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID-lyfjum)*, þ.m.t. cýklóoxýgenasa-2 sértækum hemlum, þar sem þau geta aukið hættuna á aukaverkunum (sjá kafla 4.3).

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins (eins og á við um öll önnur lyf sem innihalda parasetamól) samhliða:

- *Klóramfenikóli*: aukin þéttni klóramfenikóls í plasma.
- *Cholestyramíni*: cholestyramín dregur úr frásogi parasetamóls. Því skal ekki taka cholestyramín innan 1 klst. ef þörf er á fullum verkjastillandi áhrifum parasetamóls.
- *Metoclópramíði og domperidóni*: metoclópramíð og domperidón auka frásog parasetamóls. Þó er ekki nauðsynlegt að forðast samhliða notkun.
- *Warfaríni*: segavarnandi áhrif warfaríns og annarra kúmarínlyfja geta aukist við langvarandi reglulega notkun parasetamóls og hætta á blæðingum aukist; stöku skammtar hafa engin teljandi áhrif.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins (eins og á við um öll önnur lyf sem innihalda íbúprófen og bólgueyðandi gigtarlyf) samhliða:

- *Segavarnarlyfjum*: bólgueyðandi lyf geta aukið áhrif segavarnarlyfja, t.d. warfaríns.
- *Blóðþrýstingsslækkandi lyfjum (ACE hemlum og angiotensín II blokkum) og þvagræsilyfjum*: bólgueyðandi gigtarlyf geta dregið úr áhrifum þessara lyfja. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (t.d. sjúklingum með vökvaskort eða öldruðum með skerta nýrnastarfsemi) getur samhliða notkun ACE hemils eða angiotensín II blokka og lyfja sem hemla cýklóoxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem er yfirleitt afturkræf. Hafa ber þessar milliverkanir í huga hjá sjúklingum sem taka coxíð samhliða ACE hemlum eða angiotensín II blokkum. Þar af leiðandi skal gæta varúðar við notkun þessarar samsetningar, sérstaklega hjá öldruðum. Gefa þarf sjúklingum fyrirmæli um að drekka nægan vökva og gæta þess að fylgjast með nýrnastarfsemi eftir að samhliða meðferð hefst og reglulega þar eftir. Þvagræsilyf geta aukið hættuna á eituráhrifum bólgueyðandi gigtarlyfja á nýru.

- *Blóðflöguhemjandi lyfjum og sérhæfðum serótónínendurupptökuhemlum:* aukin hætta á blæðingu í meltingarfærum (sjá kafla 4.4).
- *Asetýlsalisýlsýru:* niðurstöður rannsókna benda til þess að íbúprófen kunni að hemja áhrif lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru á samloðun blóðflagna þegar lyfin eru gefin samhliða. Þó að óvissa sé um yfirfærslu þessara upplýsinga yfir á klínískar aðstæður þá er ekki hægt að útiloka möguleikann á því að regluleg og langvarandi notkun á íbúprófeni kunni að draga úr hjartaverndandi áhrifum lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru. Engin klínísk marktæk áhrif eru talin líkleg við notkun íbúprófens stöku sinnum (sjá kafla 5.1).
- *Hjartaglykósíðum:* bólgueyðandi gigtarlyf geta valdið elnun hjartabilunar, minnkað gækulsíunarhraða og hækkað plasmagildi hjartaglykósíða.
- *Ciclosporíni:* aukin hætta á nýrnaskemmdum.
- *Barksterum:* aukin hætta á blæðingu og sáramyndun í meltingarvegi (sjá kafla 4.4).
- *Þvagræsilyfjum:* minnkuð þvagræsandi áhrif. Þvagræsilyf geta aukið hættuna á eituráhrifum bólgueyðandi gigtarlyfja á nýru.
- *Lítíumi:* minnkaður útskilnaður lítíums.
- *Metótrexati:* minnkaður útskilnaður metótrexats.
- *Mífepristóni:* ef bólgueyðandi gigtarlyf eru notuð innan 8-12 daga eftir lyfjagjöf mífepristóns geta þau dregið úr áhrifum mífepristóns.
- *Quinolon-sýklalyfjum:* gögn úr dýrarrannsóknum benda til þess að bólgueyðandi gigtarlyf geti aukið hættuna á krömpum vegna quinolon sýklalyfja. Aukin hætta getur verið á þróun krampa hjá sjúklingum sem taka bólgueyðandi gigtarlyf og quinolon samhliða.
- *Takrólímusi:* hætta á eiturverkunum á nýru er mögulega aukin þegar bólgueyðandi gigtarlyf eru gefin samhliða takrólímusi.
- *Zidovudíni:* aukin hætta getur verið á blóðeitrun við samhliða notkun zidovudíns og bólgueyðandi gigtarlyfja. Sannanir eru um aukna hættu á blæðingum inn á liði og margúlum hjá HIV-jákvæðum blæðurum sem fá samhliða meðferð með zidovudíni og íbúprófeni.
- *Flucloxacillín:* Gæta skal varúðar þegar parasetamól er notað samhliða flucloxacillíni, vegna þess að samhliða notkun hefur verið tengd aukinni hættu á blóðsýringu með miklum anjónamun, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engin reynsla er af notkun lyfsins á meðgöngu.

Parasetamól

Faraldsfræðilegar rannsóknir á þunguðum konum hafa ekki sýnt fram á skaðsemi parasetamóls sé það notað í ráðlögðum skömmtum.

Íbúprófen

Hömlun nýmyndunar prostaglandína getur haft skaðleg áhrif á meðgöngu hjá mönnum og/eða þroska fósturvísis/fósturs. Gögn úr faraldsfræðilegum rannsóknum benda til aukinnar hættu á fósturláti og vansköpunar hjarta og kviðarklofa eftir notkun hemla á nýmyndun prostaglandína snemma á meðgöngu. Raunáhætta á vansköpun hjarta- og æðakerfis jókst úr minna en 1% í um það bil 1,5%. Hættan er talin aukast í samræmi við skammta og lengd meðferðar. Hjá dýrum hefur gjöf hemla á nýmyndun prostaglandína reynst valda aukinni tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun og aukinni dánartíðni fósturvísis/fósturs. Að auki hefur verið tilkynnt um aukna tíðni ýmissa vanskapana, þ.m.t. í hjarta- og æðakerfi, hjá dýrum sem fengu hemla gegn nýmyndun prostaglandína á líffæramyndunarskeiði.

Frá og með 20. viku meðgöngu getur notkun íbúprófens valdið legvatnsþurrð sem stafar af skertri nýrnastarfsemi hjá fósturi. Þetta getur komið fram stuttu eftir að meðferð er hafin og gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt. Auk þess hefur verið greint frá þrengingu í slagrás (ductus arteriosus) í kjölfar(meðferðar á öðrum þriðjungi meðgöngu, þar af gengu flest tilvik til baka eftir að meðferð var

hætt.. Þess vegna skal ekki gefa íbúprófen á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu nema notkun þess sé nauðsynleg. Ef kona sem reynir að verða þunguð eða er á fyrsta eða öðrum þriðjungi meðgöngu notar íbúprófen, skal hafa skammtinn eins lítinn og meðferðartímann eins stuttan og hægt er. Við útsetningu fyrir íbúprófeni í nokkra daga skal íhuga forburðarefirlit við legvatnsþurrð og þrengingu í slagrás frá og með 20. viku meðgöngu. Hætta skal notkun íbúprófens ef legvatnsþurrð eða þrenging í slagrás greinist.

Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta allir hemlar nýmyndunar prostaglandína útsett fóstrið fyrir:

- eituráhrifum á hjarta og lungu (ótímabær þrenging/lokun slagrásar og lungnaháprýstingi);
- vanstarfsemi nýrna, sem getur leitt til nýrnabilunar með legvatnsþurrð (sjá hér ofar);

móður og nýbura, við lok meðgöngu fyrir:

- mögulegri lengingu blæðingartíma, samloðunarhemlandi áhrif sem geta komið fram jafnvel við mjög lága skammta;
- hömlun á samdrætti í legi sem seinkar eða dregur fæðingu á langinn.

Þar af leiðandi má ekki nota íbúprófen á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Vegna þessa skal forðast notkun lyfsins fyrstu 6 mánuði meðgöngu ef mögulegt er og ekki má nota það síðustu 3 mánuði meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Íbúprófen og umbrotsefni þess geta skilist út í brjóstamjólk í mjög litlu magni (0,0008% af skammti móður). Ekki er vitað um nein skaðleg áhrif hjá ungbörnum.

Parasetamól skilst út í brjóstamjólk en ekki í klínískt marktæku magni. Fyrirliggjandi gögn mæla ekki gegn brjóstagjöf.

Það er því ekki þörf á að stöðva brjóstagjöf vegna skammtímameðferðar þegar venjulegir meðferðarskammtar eru notaðir.

Frjósemi

Sjá kafla 4.4. varðandi frjósemi kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Óæskileg áhrif eins og sundl, syfja, þreyta og sjóntruflanir geta mögulega komið fram eftir töku bólgueyðandi gigtarlyfja. Sjúklingar sem finna fyrir þessum áhrifum ættu ekki að aka eða nota vélar.

4.8 Aukaverkanir

Klínískar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á aðrar aukaverkanir vegna notkunar lyfsins en þekktar eru hjá íbúprófeni og parasetamóli einum sér.

Eftirfarandi tafla sýnir aukaverkanir úr gögnum um aukaverkanatilkynningar frá sjúklingum sem taka íbúprófen eingöngu eða parasetamól eingöngu til skemmri eða lengri tíma.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Truflanir á blóðbúskap (kyrningaþurrð, blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, hvítfrumufæð, daufkyrningafæð, blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð) Fyrstu einkenni eru: hiti, særindi í hálsi, munnangur, flensulík einkenni, mikil þreyta, óútskýrð blæðing, mar og blóðnasir.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Ónæmiskerfi	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð ¹ . Þetta geta verið ósértæk ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmi. Alvarleg ofnæmisviðbrögð. Einkenni geta verið: Þroti í andliti, tungu og hálsi, mæði, hraðtaktur, lágþrýstingur (bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur eða alvarlegt lost)
Geðræn vandamál	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Rugl, þunglyndi og ofskynjanir.
Taugakerfi	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Höfuðverkur og sundl
	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Náladofi, sjóntaugarþroti, svefnhöfgi. Einstök tilfelli heilahimnubólgu án sýkingar hafa verið greind hjá sjúklingum sem eru fyrir með sjálfónæmissjúkdóma (svo sem rauða úlfa og blandaða bandvefssjúkdóma) á meðan íbúprófen meðferð stendur, með einkennum á borð við stífleika í hnakka, höfuðverk, ógleði, uppköst, hita eða áttavillu (sjá kafla 4.4)
Augu	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Sjóntruflanir.
Eyru og vöndurhús	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Eyrnasuð og svimi
Hjarta	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Tilkynnt hefur verið um búg, háþrýstingi og hjartabilun í tengslum við meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum. Klínískar rannsóknir og faraldsfræðileg gögn benda til þess að notkun íbúprófens, einkum í stórum skömmtum (2.400 mg/dag), kunni að tengjast lítillega aukinni hættu á segamyndun í slagæðum (til dæmis hjartadrepni eða slagi) (sjá kafla 4.4)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Viðbrögð frá öndunarfærum, þ.m.t.: astmi, versnun astma, berkjukrampi, mæði
Meltingarfæri	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Kviðverkur, niðurgangur, meltingartruflanir, ógleði, óþægindi í kvið og uppköst
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Vindverkir og hægðatregða. Magasár, rof eða blæðingar í meltingarvegi, með einkennum sortusaur eða blóðug uppköst, stundum banvæn, sérstaklega hjá öldruðum (sjá kafla 4.4). Sáramyndun í munn, versnun ristilbólgu og Crohns sjúkdóms í kjölfar lyfjagjafar (sjá kafla 4.4). Í sjaldgæfari tilvikum hefur magabólga sést og greint hefur verið frá brisbólgu.
Lifur og gall	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrabólga og gula. Við ofskömmun getur parasetamol valdið lifrabilun, lifrardrepni og lifrarskaða (sjá kafla 4.9).
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ýmis konar húðútbrot, þ.m.t. kláði og ofsakláði. Ofnæmisbjúgur og bólga í andliti.
	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Ofsvitnun, purpuri og ljósnæmi. Flagningshúðbólga. Blóðrumyndanir, þ.m.t. regnbogaroði, Stevens-Johnsons heilkenni og eitrunardreplos í húðþekju.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS heilkenni)
Nýru og þvagræri	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Ýmis konar eiturverkanir á nýru, þ.m.t. millivefsnýrnabólga, nýrungaheilkenni og bráð og krónísk nýrnabilun ⁹ .
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Þreyta og lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Hækkaður alanín amínótransferasi, hækkaður gammaglútamýltransferasi og óeðlileg lifrarpróf vegna parasetamóls. Aukið kreatín í blóð, aukið þvagefni í blóði.
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hækkaður aspartat amínótransferasi, aukinn alkalískur fosfatasi, aukinn kreatínfosfókínasi í blóði, minnkaður blóðrauði og aukinn blóðflögufjöldi.

¹Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögðum. Þetta geta verið (a) ósértæk ofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmi, (b) virkni í öndunarvegum, t.d. astmi, versnandi astmi, berkjukrampi eða mæði eða (c) ýmis viðbrögð í húð, t.d. útbrot, ofsakláði, purpuri, ofnæmisbjúgur og, í sjaldgæfari tilvikum, húðflagning og blóðruháðbólga (þ.m.t. eitrunardreplos í húðþekju og regnbogaroði).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Parasetamol

Líkur eru á lifrarskaða hjá fullorðnum sem hafa tekið 10 g (jafngildir 20 töflum) eða meira af parasetamóli. Inntaka 5 g (jafngildir 10 töflum) eða meira af parasetamóli getur leitt til lifrarskaða ef einn eða fleiri eftirtaldrá áhættuþátta eru til staðar hjá sjúklingi:

- Er í langtíma meðferð með carbamazepíni, fenóbarbitóni, fenýtoíni, prímídoni, rifampicíni, jóhannesarjurt eða öðrum lyfjum sem hvata lifrarsím.
- Drekkur reglulega meira en ráðlagt magn af áfengi
- Er líklegur til að þjást af glútaþíon-skorti vegna t.d. átröskunar, slímseigjusjúkdóms, HIV-smits, sveltis, kramar

Einkenni

Einkenni ofskömmunar parasetamóls fyrstu 24 klst. eru fölvi, ógleði, uppköst, lystarleysi og kviðverkir. Lifrarskaði getur komið fram 12-48 klukkustundum eftir inntöku þegar lifrarpróf verða óeðlileg. Óeðlileg glúkósaumbrot og efnaskiptablóðsýring geta komið fram. Við alvarlega eitrun getur lifrabilun leitt til heilabólgu, blæðinga, blóðsykurslækkunar, heilabjúgs og dauða. Bráð nýrnabilun ásamt drepri í nýrnaríplum, sem er mjög líkleg við mikla verki í lendum, blóð í þvagi og próteinmigu, getur komið fram jafnvel án þess að alvarlegar lifrarskemmdir hafi orðið. Tilkynnt hefur verið um hjartsláttaróreglu og brisbólgu.

Meðhöndlun

Tafarlaus meðferð er grundvallaratriði við meðhöndlun ofskömmunar parasetamóls. Þrátt fyrir að sjúklingar séu einkennalausir skal vísa þeim á sjúkrahús strax svo þeir geti fengið lækni meðferð. Einu

einkennin geta verið ógleði og uppköst og gætu ekki endurspeglad alvarleika ofskömmtunarinnar og hættuna á líffæraskaða. Meðferð skal vera í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Mælt er með gjöf lyfjakola ef innan við 1 klst. er liðin frá inntöku of stórra skammta. Mæla skal blóðþéttni parasetamóls 4 klst. eða síðar eftir inntöku (mælingar fyrir það eru óáreiðanlegar).

Meðferð með N-acetylcysteini getur haft jákvæð áhrif í allt að 24 klst. eftir inntöku parasetamóls, þó fást hámarks verndandi áhrif í allt að 8 klst. frá inntöku. Virkni mótefnisins dvínar hratt eftir þann tíma.

Ef þörf er á skal gefa sjúklingi N-acetylsystein í bláæð, í samræmi við staðfesta skammtaáætlun. Ef uppköst eru ekki vandamál, getur methionin til inntöku verið valkostur á einangraðri stöðum, utan spítala.

Meðhöndla skal sjúklinga sem eru með alvarlegan lifrarskaða 24 klst. eftir inntöku í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Íbúprófen

Hjá börnum getur taka meira en 400 mg/kg af íbúprófeni valdið einkennum. Áhrif skammta eru ekki eins vel þekkt hjá fullorðnum.

Helmingunartími við ofskömmun er 1,5 til 3 klst.

Einkenni

Flestir sjúklingar sem tekið hafa inn klínískt mikilvæga skammta af bólgueyðandi gigtarlyfjum finna ekki fyrir öðrum einkennum en ógleði, uppköstum, uppmagálsverk eða, sem er sjaldgæfara, niðurgangi. Suð fyrir eyrum, höfuðverkur og blæðingar í meltingarvegi geta einnig komið fyrir. Við alvarlegri eitrun sjást eitrunaráhrif á miðtaugakerfi, sem koma fram í sleni, stundum æsingi og áttavillu eða dáí. Fyrir kemur að sjúklingar fái krampa. Við alvarlega eitrun getur efnaskiptablóðsýring komið fram og prótombíntími/INR getur lengst, hugsanlega vegna verkunar storknunarþátta í blóðrás. Bráð nýrnabilun og lifrarskemmdir geta komið fram ef sjúklingur þjáist af vökvaskorti. Astmi getur versnað hjá þeim sem eru með astma.

Meðhöndlun

Meðferð á að vera við einkennum ásamt stuðningsmeðferð og fela í sér að halda öndunarvegi opnum og fylgjast með hjarta og lífsmörkum þar til sjúklingurinn er stöðugur. Mælt er með inntöku lyfjakola ef sjúklingur kemur innan einnar klukkustundar frá inntöku skammts sem getur valdið eitruáhrifum. Ef krampar eru tíðir eða standa lengi yfir má meðhöndla þá með díazepamí eða lórazepamí í æð. Gefið berkjuvíkkandi lyf við astma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Stoðkerfi, bólgueyðandi lyf og gigtarlyf, ekki sterar, própíónsýruafleiður, íbúprófen í blöndum, ATC-flokkur: M01AE51.

Lyfjafræðilegur verkunarháttur og verkunarstaður íbúprófens og parasetamóls eru ólík. Samverkandi eiginleikar lyfjanna valda meiri verkjastillingu og hitalækkun en virku efnin gera ein og sér.

Íbúprófen er bólgueyðandi gigtarlyf og í hefðbundnum dýralíkönum fyrir bólgueyðandi áhrif hefur verið sýnt fram á að það verkar með því að hindra nýmyndun prostaglandína. Prostaglandín gera sársaukanæma taugaenda næmari fyrir boðefnum svo sem bradykíníni. Íbúprófen hefur því vekjastillandi áhrif vegna útlægrar hömlunar cyklóoxýgenasa-2 (COX-2) ísóensímsins, sem veldur minnkaðri næmingu sársaukanæmra taugaenda. Einnig hefur verið sýnt fram á að íbúprófen hindrar flutning hvíttra blóðkorna á bólgusvæði. Íbúprófen hefur talsverð áhrif innan mænunnar, að hluta

vegna COX-hemlunar. Hitalækkandi áhrif íbúprófens stafa af miðlægri hömlun prostaglandínmyndunar í undirstúku. Íbúprófen hindrar afturkræft samloðun blóðflagna. Íbúprófen dregur úr verkjum vegna bólgu, þrota og hita í mönnum.

Niðurstöður rannsókna benda til þess að íbúprófen kunni að hemja áhrif lítilla skammta af asetýlsalisýlsýru á samloðun blóðflagna þegar lyfin eru gefin samhliða. Í einni rannsókn með stakan 400 mg skammt af íbúprófeni, sem tekinn var 8 klst. fyrir eða 30 mínútum eftir hraðlosandi asetýlsalisýlsýruskammt (81 mg), minnkuðu áhrif asetýlsalisýlsýru á myndun thromboxans eða samloðun blóðflagna. Samt sem áður er ekki hægt að staðfesta að þetta sé raunin við reglulega notkun á íbúprófeni vegna takmarkaðra gagna og óvissa um yfirfærslu þessara upplýsinga yfir á klínískar aðstæður og engin klínísk marktæk áhrif eru talin líkleg við notkun stakra skammta af íbúprófeni.

Verkunarháttur parasetamóls í verkjastillingu hefur ekki verið skýrður að fullu en sannanir eru um sársaukastjórnun í miðtaugakerfi. Ýmsar rannsóknir (biochemical) benda til þess að parasetamól hamli virkni COX-2 í miðtaugakerfi. Parasetamól hamlar mögulega sársaukaboð í mænu með því að örva losun 5-hýdroxýtryptamíns (serótóníns). Sannanir eru um að parasetamóls sé veikur hemill á útlæg COX-1 og 2 ísóensím.

Lyfið hentar sérstaklega þeim sem þurfa meiri verkjastillingu en 400 mg af íbúprófeni eða 1.000 mg af parasetamóli veita ein og sér, og hraðari verkjastillingu en íbúprófen gefur.

Slembnar, tvíblindar samanburðarrannsóknir við lyfleysu voru framkvæmdar með samsetta lyfinu við bráðum tannverk eftir tannaðgerð. Rannsóknirnar sýndu að:

- Lyfið veitir virkari verkjameðhöndlun en 1.000 mg af parasetamóli ($p < 0,0001$).
- Verkjastilling varði marktækt lengur hjá lyfinu (8,4 klst) samanborið við 500 mg af parasetamóli (4 klst, $p < 0,0001$) eða 1.000 mg af parasetamóli (5,2 klst, $p < 0,0001$).
- Í víðtæku mati þátttakenda á rannsóknarlyfjunum kom fram mikil ánægja þar sem 88,0% töldu lyfið veita „góða“, „mjög góða“ eða „ágæta“ verkjastillingu. Fasta samsetningin kom marktækt betur út en 200 mg af íbúprófeni, 500 mg af parasetamóli og 1.000 mg af parasetamóli ($p < 0,001$ í öllum tilvikum).

Einnar töflu skammtur af lyfinu gefur meiri verkjastillingu en samsetningin 1.000 mg parasetamól/30 mg kódein fosfat ($p = 0,0001$) og sýnt var fram á að það væri ekki síðra en samsetningin 400 mg íbúprófen/25,6 mg kódein fosfat.

Verkun lyfsins kemur skjótt fram þar sem „staðfest merkjanleg verkjastilling“ náðist með miðgildi 15,6 mínútum (1 töflu skammtur) eða 18,3 mínútum (2 töflu skammtur), sem er skjótara en fyrir íbúprófen 200 mg (30,1 mínúta, $p < 0,001$), íbúprófen 400 mg (23,8 mínútur, $p = 0,0001$) og parasetamól 500 mg (23,7 mínútur, $p = 0,0001$). „Mikilvæg verkjastilling“ fyrir lyfið náðist með miðgildi 39,3 mínútum (1 töflu skammtur) eða 44,6 mínútum (2 töflu skammtur), sem var markvert skjótar en fyrir íbúprófen 200 mg (80,0 mínútur, $p < 0,0001$), íbúprófen 400 mg (70,5 mínútur, $p = 0,0001$), parasetamól 500 mg (50,4 mínútur, $p = 0,001$) og parasetamól 1.000 mg (45,6 mínútur, $p < 0,05$).

Aðrar slembnar, tvíblindar samanburðarrannsóknir við lyfleysu hafa verið gerðar á samsetningunni á líkani fyrir bráða verki eftir tannaðgerð. Rannsóknirnar sýna að:

- Lyfið veitir meiri verkjastillingu en parasetamól 1.000 mg ($p < 0,0001$) og íbúprófen 400 mg ($p < 0,05$).
- Verkjastillandi áhrif vörðu í markvert lengri tíma fyrir lyfið (9,1 klst) samanborið við parasetamól 500 mg (4 klst) eða 1.000 mg (5,2 klst).
- Í víðtæku mati þátttakenda á rannsóknarlyfjunum kom fram mikil ánægja þar sem 93,2% töldu lyfið veita „góða“, „mjög góða“ eða „ágæta“ verkjastillingu. Fasta samsetningin kom markvert betur út en parasetamól 1.000 mg ($p < 0,0001$).

Önnur slembin, tvíblind klínísk rannsókn var framkvæmd með lyfinu við krónískum verkjum í hnjám. Rannsóknin sýndi að:

- Lyfið virkaði betur í verkjastillingu en 1.000 mg af parasetamóli í skammtímameðferð ($p < 0,01$) og langtímameðferð ($p < 0,01$).

- Í víðtæku mati þátttakenda á rannsóknarlyfjunum kom fram mikil ánægja, þar sem 60,2% töldu lyfið „gott“ eða „ágætt“ sem langtímameðferð við verkjum í hné. Lyfið kom marktækt betur út en 1.000 mg af parasetamóli ($p < 0,001$).

Lyfið gefur meiri verkjastillingu en samsetningin 1.000 mg parasetamól/30 mg kódein fosfat ($p = 0,0001$) og samsetningin 400 mg íbúprófen/25,6 mg kódein fosfat ($p = 0,0001$).

5.2 Lyfjahvörf

Íbúprófen frásogast hratt frá meltingarvegi og nánast alveg próteinbundið í plasma. Íbúprófen dreifist yfir í liðvökva. Plasmabéttni íbúprófens úr lyfinu er merkjanlegt eftir 5 mínútur og hámarksþéttni í plasma næst innan 1-2 klst. frá inntöku á tóman maga. Þegar lyfið var tekið með mat var hámarksþéttni í plasma lægri og sást um 25 mín. (miðgildi) síðar, en heildarfrásog sambærilegt.

Íbúprófen er umbrotið í lifur í tvö aðalumbrotsefni sem eru aðallega skilin út um nýru, annað hvort sem slík eða sem samtengi (conjugates) ásamt hverfandi magni af íbúprófeni í óbreyttu formi. Útskilnaður í gegnum nýru er hraður og fullkominn. Brotthvarfshelmingunartími er u.þ.b. 2 klst.

Í takmörkuðum rannsóknum kemur íbúprófen fram í mjög litlu magni í brjóstamjólki.

Enginn marktækur munur er á lyfjahvarfaferli íbúprófens hjá öldruðum.

Parasetamól frásogast greitt frá meltingarvegi. Próteinbinding í plasma er óveruleg í ráðlögðum skömmtun en bindingin er þó skammtaháð. Plasmabéttni parasetamóls úr lyfinu er merkjanleg eftir 5 mín. og hámarksþéttni í plasma næst 0,5-0,67 klst. frá inntöku á tóman maga. Þegar lyfið var tekið með mat var hámarksþéttni í plasma lægri og sást um 55 mín. (miðgildi) síðar, en heildarfrásog var sambærilegt.

Parasetamól umbrotnar í lifur og skilst út með þvagi, aðallega sem glúcuroníð- og súlfatsamtengingar ásamt 10% sem glútapíón samtengingar. Minna en 5% er skilið út sem óbreytt parasetamól. Brotthvarfshelmingunartími er u.þ.b. 3 klst.

Hýdroxýlerað minniháttar umbrotsefni, sem myndast vanalega í litlu magni bæði fyrir tilstilli oxidasa í lifur og með afeitrun með samtengingu við glútapíón, getur safnast upp við ofskömmtun og valdið lifrarskaða.

Enginn marktækur munur er á lyfjahvarfaferli parasetamóls hjá öldruðum.

Aðgengi og lyfjahvörf íbúprófens og parasetamóls úr lyfinu eru ekki frábrugðin því þegar þau eru tekin í samsetningu sem stakur skammtur eða endurteknir skammtar.

Lyfið er hannað til að losa bæði íbúprófen og parasetamól út á sama tíma, svo áhrif virku efnanna koma bæði fram.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðilegt öryggi íbúprófens og parasetamóls hefur verið staðfest í dýratilraunum og út frá mikilli klínískri reynslu í mönnum. Engar aðrar forklínískar upplýsingar eru taldar hafa þýðingu fyrir þann sem ávísar lyfinu en þær sem koma fram í öðrum köflum þessarar samantektar á eiginleikum lyfsins.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Maíssterkja
Krospóvíðón (E1202)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Póvíðón K-30 (E1201)
Forgelatínuð sterkja
Talkúm (E553b)
Stearínsýra

Filmuhúð
Pólývínýl alkóhól (E1203)
Talkúm (E553b)
Makrógól 3350 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC/PVDC þynnupakkningar með 4, 20, 30 og 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Acare ehf
Síðumúla 28
108 Reykjavík
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

IS/1/20/015/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. Mars 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

25. nóvember 2022.