

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 lifrabíln, 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 þriðjungi 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 ofskömmtnun parasetamóls hjá sjúklingum með áfengistengdan lifrarsjúkdóm, annan en skorpulífur. Leita skal læknishjálpar tafarlaust ef líkur eru á ofskömmtnun, 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 lifrarstarfsemi, 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 bjúgur 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. hjartadrepni 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 heilaæðum 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).

Greint hefur verið frá tilvikum Kounis-heilkennis hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Parapró. Kounis-heilkenni hefur verið skilgreint sem einkenni í hjarta- og æðakerfi í kjölfar ofnæmisviðbragða sem tengjast samdrætti kransæða og getur hugsanlega leitt til hjartadreps.

- *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 forstíðseinkenna 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 prótónpumpuþremum) 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 endurupptökuhemla 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 (sarásjúkdóm 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).

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR)

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR), s.s. flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), regnbogaróðasótt, Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN), lyfjaútbrot með eósinfíklageri og altækum einkennum (DRESS heilkenni), og bráð, dreifð húðútbrot með vilsblöðrum

(acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP), sem geta verið lífshættulegt eða banvæn, hefur verið tilkynnt um við notkun á íbúprófeni (sjá kafla 4.8). Flest þessara viðbragða komu fram innan fyrsta mánaðar. Ef merki og einkenni um þessi viðbrögð koma fram ætti tafarlaust að stöðva notkun íbúprófens og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

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 rannsóknnum 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 sóttthita 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.

Tilkynnt hefur verið um efnaskiptasýringu með miklu anjónabili (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA)) vegna pýróglútamát-blóðsýringar hjá sjúklingum með alvarlega sjúkdóma, svo sem verulega skerta nýrnastarfsemi og sýklasótt eða sjúklingum með vannæringu eða aðrar orsakir glutathionskorts (t.d. langvinn drykkjúsýki) sem voru meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti af parasetamóli í langan tíma eða með samsetningu af parasetamóli og flúkloxacillíni. Ef grunur er um efnaskiptasýringu með miklu anjónabili vegna pýróglútamát-blóðsýringar skal strax hætta notkun parasetamóls og mælt er með nánu eftirliti. Mæling á 5-oxoprólíni í þvagi getur verið hjálpleg til að greina pýróglútamát-blóðsýringu sem undirliggjandi orsök fyrir efnaskiptasýringu með miklu anjónabili hjá sjúklingum með marga áhættuþætti.

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:

- *Klóramfeníkóli*: aukin þétni klóramfeníkóls í plasma.
- *Cholestyramíni*: cholestyramín dregur úr frásogi parasetamóls. Því skal ekki taka cholestýramín 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.
- *Blóðþrýstingslækkandi 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 cyklóoxýgenasa valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem er yfirleitt afturkræf. Hafa þessir milliverkanir í huga hjá sjúklingum sem taka coxib 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 gaukulsíunarhraða og hækkað plasmagildi hjartaglykósíða.
- *Ciclosporíni*: aukin hætta á nýrnaskemmdum.
- *Barksterum*: aukin hætta á blæðingum 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.
- *Metótírexati*: minnkaður útskilnaður metótírexats.
- *Mífepíristóni*: ef bólgueyðandi gigtarlyf eru notuð innan 8-12 daga eftir lyfjagjöf mífepíristóns geta þau dregið úr áhrifum mífepíristóns.
- *Quínolon-sýklalyfjum*: gögn úr dýrarannsóknum benda til þess að bólgueyðandi gigtarlyf geti aukið hættuna á krömpum vegna quínolon sýklalyfja. Aukin hætta getur verið á þróun krampa hjá sjúklingum sem taka bólgueyðandi gigtarlyf og quínolon samhliða.
- *Takrólímusi*: hætta á eiturverkunum á nýru er mögulega aukin þegar bólgueyðandi gigtarlyf eru gefin samhliða takrólímusi.
- *Zíðovudíni*: aukin hætta getur verið á blóðeitrun við samhliða notkun zíðovudíns og bólgueyðandi gigtarlyfja. Sannanir eru um aukna hættu á blæðingum inn á liði og margúlum hjá HIV-jákvæðum blæðurum sem fá samhliða meðferð með zíðovudíni og íbúprófeni.
- *Flucloxacillín*: Gæta skal varúðar þegar parasetamól er notað samhliða flucloxacillíni, vegna þess að samhliða notkun hefur verið tengd aukinni hættu á efnaskiptasýringu með miklu anjónabili vegna pýróglútamat-blóðsýringar, einkum hjá sjúklingum með áhættuþætti (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

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 fóstri. 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 íbúprófni í nokkra daga skal íhuga forburðareftirlit 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 lungnaháþrýstingi);
- 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 ung börnum.

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 íbúprófni 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 (kyrningapurð, blóðleysi, vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi, hvítfrumufæð, daufkyrningafæð, blóðfrumnafæð, blóðflagnafæð) Fyrstu einkenni eru: hiti, særindi í hálsi, munnangur, flensulík einkenni, mikil þreyta, óútskýrð blæðing, mar og blóðnasir.
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)
Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Efnaskiptasýring með miklu anjónabili
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, svefnhöfði. 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 einkenni 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 bjúg, 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 lítilliga aukinni hættu á segamyndun í slagæðum (til dæmis hjartadrepi eða slagi) (sjá kafla 4.4)
	Tíðni ekki þekkt	Kounis-heilkenni
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 einkennin sortusaur eða blóðug uppköst, stundum banvæn, sérstaklega hjá öldruðum (sjá kafla 4.4). Sáramyndun í munni, versnun ristilbólgu og Crohns

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
		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 ofskömmtn getur parasetamól valdið lifrabíln, lifrardrepi 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 ($\leq 1/10.000$)	Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) (þ.m.t. regnbogaroðasótt, flagningshúðbólga (exfoliative dermatitis), Stevens-Johnson heilkenni og húðþekjudrepslos)
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaútbrot með eósíníklageri og altækum einkennum (DRESS heilkenni): Bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum (acute generalized exanthematous pustulosis - AGEP)
Nýru og þvægfæri	Koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$)	Ýmis konar eiturvekanir 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 þvægefni í blóði.
	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hækkaður aspartat amínótransferasi, aukinn alkalínskur 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, húðflagnir og blöðruhúðbólga (þ.m.t. eitrunardrepslos í húðþekju og regnbogaroði).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Efnaskiptasýring með miklu anjónabili

Efnaskiptasýring með miklu anjónabili (high anion gap metabolic acidosis (HAGMA) vegna pýróglútamat-blóðsýringar hefur komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti sem nota parasetamól (sjá kafla 4.4). Pýróglútamat-blóðsýring getur verið afleiðing lágra gilda glútatíons hjá þessum sjúklingum.

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 Ofskömmtn

Parasetamól

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 eftirtalda áhættuþátta eru til staðar hjá sjúklingi:

- a) Er í langtíma meðferð með carbamazepíni, fenóbarbitóni, fenýtoíni, prímidóni, rifampicíni, jóhannesarjurt eða öðrum lyfjum sem hvata lifrarensím.
- b) Drekkur reglulega meira en ráðlagt magn af áfengi
- c) 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 lifrabílin leitt til heilabólgu, blæðinga, blóðsykurslækkunar, heilabjúgs og dauða. Bráð nýrnabilun ásamt drepri í nýrnapiplum, 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. Tilkynt hefur verið um hjartsláttaröreglu 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 einkennum geta verið ógleði og uppköst og gætu ekki endurspeglað alvarleika ofskömmunarinnar 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.

Langvarandi notkun í stærri skömmum en ráðlagt er, eða ofskömmun, getur valdið nýrnapiþblóðsýringu og blóðkalíum lækkun.

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 dái. 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 eitúráhrifum. 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 dýralíkönnum 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 verkjastillandi áhrif vegna útlægrar hömlunar cýklóoxýgenasa-2 (COX-2) ísóensímans, sem veldur minnkaðri næmingu sársaukanæmra taugaenda. Einnig hefur verið sýnt fram á að íbúprófen hindrar flutning hvítra blóðkorna á bólgusvæði. Íbúprófen hefur talsverð áhrif innan mænunnar, að hluta vegna COX-hemlunar. Hitalekkandi 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 viðtæku 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 brjóstamjólk.

Enginn marktækur munur er á lyfjavarfaferli 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 umbrotar 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. Brothvarfshelmingunartími 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

Krospóvídón (E1202)

Vatnsfrí kísilkvoða (E551)

Póvídón 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 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts 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.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 27. Nóvember 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

15. desember 2025.