

9. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31616

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg paracetamol og 200 mg ibuprofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på (21 mm×10,5 mm) ± 0,5 mm og præget med dobbeltcirkel på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dette lægemiddel er indiceret til midlertidig lindring af akut smerte i forbindelse med: Hovedpine (ikke migræne), rygsmerter, menstruationssmerter, tandpine, reumatiske smerter og muskelsmerter, samt symptomer på forkølelse og influenza, ondt i halsen og feber.

Dette præparat er især egnet til smerter, der kræver stærkere analgesi end ibuprofen eller paracetamol alene.

Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" er beregnet til voksne fra 18 år**.**

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Kun til kortvarig brug.

Der bør anvendes den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at lindre symptomerne (se pkt. 4.4).

Patienten bør konsultere en læge, hvis symptomerne varer ved i mere end 3 dage eller forværres, eller hvis der er behov for lægemidlet i mere end 3 dage.

Voksne

En tablet op til tre gange daglig. Intervallet mellem dosis skal være mindst seks timer.

Hvis dosis med en tablet ikke kontrollerer symptomerne, kan der maksimalt tages to tabletter op til tre gange daglig. Intervallet mellem dosis skal være mindst seks timer.

Der må ikke tages mere end seks tabletter (3000 mg paracetamol, 1200 mg ibuprofen) pr. døgn.

Bivirkningerne kan minimeres ved at bruge den laveste, effektive dosis i kortest mulig tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomer (se pkt. 4.4).

Ældre

Der kræves ingen særlige dosismodifikationer (se pkt. 4.4).

Ældre har forhøjet risiko for alvorlige bivirkningskonsekvenser. Hvis behandling med NSAID skønnes at være nødvendig, bør den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulig tid. Patienten bør monitoreres regelmæssigt for gastrointestinal blødning under behandlingen med NSAID.

Nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed med dosering af ibuprofen til patienter med nedsat nyrefunktion. Dosis skal vurderes individuelt. Dosis skal holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen skal monitoreres (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør paracetamoldosis reduceres:

|  |  |
| --- | --- |
| Glomerulær filtrationshastighed | Dosis |
| 10–50 ml/min | 500 mg hver 6. time |
| <10 ml/min | 500 mg hver 8. time |

Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med alvorligt nyresvigt (se pkt. 4.3).

Nedsat leverfunktion

Der skal udvises forsigtighed med dosering af ibuprofen til patienter med nedsat leverfunktion. Doseringen skal vurderes individuelt, og dosis bør holdes så lav som muligt (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Hos patienter med nedsat leverfunktion eller Gilberts syndrom skal paracetamoldosen nedsættes, eller doseringsintervallet forlænges.

Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med alvorligt leversvigt (se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Ikke beregnet til brug til børn og unge under 18 år.

**Administration**

Oral anvendelse. Tabletterne skal tages med et glas vand.

For at minimere bivirkninger anbefales det, at patienter tager Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Til patienter, der har haft overfølsomhedsreaktioner (f.eks. bronkospasme, angioødem, astma, rhinitis eller urticaria) efter at have taget acetylsalicylsyre eller andre NSAID.
* Gastrointestinal blødning eller perforering relateret til tidligere NSAID-behandling i anamnesen.
* Aktiv eller tidligere tilbagevendende ulcus pepticum/hæmoragi (to eller flere udprægede episoder med påvist ulceration eller blødning).
* Til patienter med koagulationsforstyrrelser.
* Til patienter med alvorligt leversvigt, alvorligt nyresvigt eller alvorligt hjertesvigt (NYHA klasse IV) (se pkt. 4.4).
* Ved samtidig brug af andre præparater, der indeholder NSAID, inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere) og doser af acetylsalicylsyre på mere end 75 mg daglig (se pkt. 4.5).
* Samtidig brug af andre paracetamol-holdige præparater (se pkt. 4.5).
* Under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Risikoen forbundet med overdosering af paracetamol er højere hos patienter med alkoholinduceret leversvigt uden symptomer på cirrose. I tilfælde af overdosering skal lægen straks kontaktes, selvom patienten har det godt, fordi der er risiko for forsinket, alvorlig leverskade.

Der er rapporteret om tilfælde af metabolisk acidose med højt anion‑gap (HAGMA) som følge af pyroglutaminacidose hos patienter med svær sygdom såsom svær nyreinsufficiens og sepsis, eller hos patienter med fejlernæring eller andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), som blev behandlet med paracetamol ved terapeutiske doser i en længere periode eller en kombination af paracetamol og flucloxacillin. Hvis der er mistanke om HAGMA på grund af pyroglutaminacidose, anbefales øjeblikkelig seponering af paracetamol og tæt overvågning. Målingen af 5‑oxoprolin i urinen kan være nyttig til at identificere pyroglutaminacidose som underliggende årsag til HAGMA hos patienter med flere risikofaktorer.

Bivirkningerne kan minimeres ved at anvende laveste effektive dosis i den korteste tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og Gastrointestinale hændelser samt Kardiovaskulære hændelser herunder) og tage lægemidlet sammen med mad (se pkt. 4.2).

*Maskering af symptomer på underliggende infektioner*

Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket påbegyndelse af relevant behandling og dermed en forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriel samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Når Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" gives som feber- eller smertestillende middel i forbindelse med infektion, bør infektionen overvåges. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, bør vedkommende kontakte sin læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres.

*Ældre*

Ældre har en øget hyppighed af bivirkninger over for NSAID'er, især gastrointestinal blødning og perforering, der kan være med dødelig udgang (se pkt. 4.2).

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med visse tilstande:

*Luftvejssygdomme*

Hos patienter, der lider af eller har haft bronchial astma, er der indberettet tilfælde af pludselig bronkokonstriktion efter behandling med NSAID.

*Nedsat leverfunktion*

Brug af paracetamol i højere doser end de anbefalede kan medføre hepatotoksicitet og endda leversvigt eller død. Hos patienter med nedsat leverfunktion eller leversygdom i anamnesen, eller som er i langtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol, skal leverfunktionen monitoreres med jævne mellemrum, da ibuprofen ifølge indberetninger kan have en mindre og transitorisk indvirkning på leverenzymerne.

Svære leverreaktioner, herunder gulsot og tilfælde af fatal hepatitis er, om end sjældent, blevet indberettet med ibuprofen ligesom med andre NSAID. Ved vedvarende abnorme levertest eller ved udvikling af kliniske tegn eller symptomer, der stemmer overens med leversygdom, eller hvis der opstår kliniske manifestationer (f.eks. eosinofili, udslæt, etc.), bør ibuprofen seponeres. Begge aktive lægemidler har ifølge indberetninger forårsaget hepatotoksicitet og endda leversvigt, særlig paracetamol. Indtagelse af alkohol under behandling skal undgås på grund af hepatotoksiciteten.

Patienter skal rådes til ikke at tage andre samtidige præparater, der indeholder paracetamol eller ibuprofen.

*Nedsat nyrefunktion*

Forsigtighed tilrådes ved administration af paracetamol til patienter med moderat og svær nyreinsufficiens. I forhold til ibuprofen-komponenten i dette præparat skal der udvises forsigtighed ved initiering af behandling med ibuprofen til patienter med dehydrering eller nedsat nyrefunktion. Ibuprofens to hovedmetabolitter udskilles hovedsageligt i urinen, og nedsat nyrefunktion kan medføre ophobning af dem. Betydningen af dette er ukendt. Brug af NSAID kan medføre forringelse af nyrefunktion. Dosis skal holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen bør vurderes før initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter.

*Kombineret brug af ACE-hæmmere eller angiotensinreceptorantagonister, anti-inflammatoriske lægemidler og thiazid-diuretika*

Brug af et ACE-hæmmende lægemiddel (ACE-hæmmer eller angiotensinreceptor-antagonist), et anti-inflammatorisk lægemiddel (NSAID eller COX-2-hæmmer) og thiazid-diuretikum på samme tid kan øge risikoen for nedsat nyrefunktion. Dette gælder også brug i præparater med faste kombinationer, som indeholder mere end én lægemiddelklasse. Kombineret brug af disse lægemidler bør ledsages af øget monitorering af serumkreatin, særlig når kombinationen iværksættes. Kombination af lægemidler fra disse tre klasser bør anvendes med forsigtighed, særlig hos ældre patienter eller patienter med kendt nedsat nyrefunktion.

*Kardiovaskulære og cerebrovaskulære effekter*

Passende monitorering og medicinsk rådgivning er påkrævet til patienter med hypertension eller mild til moderat kongestiv hjertesvigt i anamnesen, da der er indberettet væskeretention og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske undersøgelser tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved høje doser (2400 mg daglig), kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Overordnet tyder de epidemiologiske undersøgelser dog ikke på, at en lav dosis ibuprofen (f.eks. 1200 mg daglig) er forbundet med en øget risiko for arterielle tromboser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA II-III), påvist iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom bør kun behandles med ibuprofen efter en nøje vurdering, og høje doser (2400 mg/dag) bør undgås.

Initiering af længerevarende behandling hos patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus og rygning), skal også nøje overvejes, særligt hvis der er behov for høje doser af ibuprofen (2400 mg/dag).

*Gastrointestinal blødning, ulceration og perforering*

Der er indberettet gastrointestinal (GI) blødning, ulceration eller perforering (manifestering i melæna eller hæmatemese), som kan være dødelig, med alle NSAID'er på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, med eller uden advarselssymptomer eller tidligere alvorlige Gi-hændelser i anamnesen.

Risikoen for GI-blødning, mavesår eller perforering er højere ved stigende NSAID-doser, hos patienter med peptisk mavesår i anamnesen, især hvis det er kompliceret med blødning eller perforering (se pkt. 4.3) samt hos ældre. Disse patienter skal starte behandlingen med den laveste tilgængelige dosis. Kombinationsbehandling med beskyttende lægemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehæmmere) bør overvejes til disse patienter og også til patienter, der har brug for samtidig lavdosis acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der sandsynligvis øger den gastrointestinale risiko (se nedenstående og pkt. 4.5).

Patienter med GI-toksicitet i anamnesen, især ældre patienter, skal indberette alle usædvanlige abdominale symptomer (særligt GI-blødninger), især i de indledende stadier af behandlingen.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidige lægemidler, der kan øge risikoen for mavesår eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia, såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere, eller antiaggregationsmidler, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der forekommer GI-blødning eller ulceration hos patienter, der får ibuprofen, skal behandlingen seponeres. NSAID'er skal bruges med forsigtighed til patienter med mave-tarm-sygdomme (ulcerøs colitis, Crohns sygdom) i anamnesen, da disse tilstande kan forværres (se pkt. 4.8).

*SLE og blandet bindevævslidelse*

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) og blandet bindevævssygdom kan der være en øget risiko for aseptisk meningitis med symptomer som nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller desorientering (se pkt. 4.8).

*Svære hudreaktioner*

Der er indberetninger om, at NSAID i sjældne tilfælde kan forårsage alvorlige hudreaktioner, heriblandt eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være med dødelig udgang. Patienter synes at have den højeste risiko for disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen begynder i de fleste tilfælde inden for den første behandlingsmåned. Der er indberettet akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i relation til ibuprofen- og paracetamol­holdige præparater. Brug af dette præparat skal seponeres ved første tegn på hududslæt, slimhindelæsioner eller andet tegn på overfølsomhed.

Særlige forholdsregler

Langtidsbehandling (>3 måneder) med analgetika med anvendelse hver anden dag eller hyppigere kan fremkalde eller forværre hovedpine. Hovedpine forårsaget af overforbrug af analgetika (MOH - medicin-overforbrugs-hovedpine) bør ikke behandles ved at øge dosis. I sådanne tilfælde bør brugen af analgetika seponeres i samråd med en læge.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis og er dermed stort set natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Dette lægemiddel** bør (ligesom andre præparater, der indeholder paracetamol) ikke tages samtidig med andre paracetamolholdige præparater pga. risikoen for alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.3).

**Dette lægemiddel** (ligesom andre ibuprofenholdige præparater og NSAID) er kontraindiceret i kombination med:

* *Acetylsalicylsyre*

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre frarådes generelt på grund af en potentielt øget bivirkningsfrekvens.

* *Andre NSAID inklusive selektive cyclooxygenase-2-hæmmere*, da disse kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.3).

**Dette lægemiddel** (ligesom andre paracetamolholdige præparater) skal anvendes med forsigtighed i kombination med:

* Kloramfenikol: øget plasmakoncentration af kloramfenikol.
* Flucloxacillin: der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap på grund af pyroglutaminacidose, særligt hos patienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).
* Colestyramin: Paracetamols absorptionshastighed reduceres med cholestyramin. Colestyramin bør derfor ikke tages inden for en time, hvis maksimal analgesi er påkrævet.
* Metoclopramid og domperidon: Paracetamols absorptionen øges med metoclopramid og domperidon. Samtidig brug bør dog ikke undgås.
* Warfarin: Warfarins antikoagulative effekt og andre coumariner kan øges ved langvarigt regelmæssigt indtag af paracetamol med øget risiko for blødninger. Lejlighedsvise doser har ingen signifikant effekt.

**Dette lægemiddel** (ligesom andre ibuprofenholdige præparater og NSAID) skal anvendes med forsigtighed i kombination med:

* *Antikoagulanter*

NSAID kan øge virkningen af antikoagulantia, såsom warfarin(se pkt. 4.4).

* *Antihypersentiva*

NSAID kan reducere virkningen af disse lægemidler.

* *Trombocytaggregationshæmmere og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI)*

Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).

* *Acetylsalicylsyre*

Eksperimentelle data antyder, at ibuprofen kompetitivt kan inhibere virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Selv om der er usikkerhed om ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan den mulighed, at regelmæssig, langvarig anvendelse af ibuprofen kan reducere den hjertebeskyttende virkning af lav-dosis acetylsalicylsyre ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 5.1).

* *Kardioglykosider*

NSAID kan forværre hjerteinsufficiens, nedsætte glomerulær filtration og øge plasmakoncentrationer af kardioglykosider.

* *Cyclosporin*

Øget risiko for nefrotoksicitet.

* *Kortikosteroider*

Øget risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning (se pkt. 4.4).

* *Diuretika*

Reduceret virkning af diuretika. Diuretika kan øge risikoen for nefrotoksicitet af NSAID.

* *Lithium*

Nedsat eliminering af lithium.

* *Methotrexat*

Nedsat eliminering af methotrexat.

* *Mifepriston*

NSAID bør ikke bruges i 8-12 dage efter administration af mifepriston, da NSAID kan reducere mifepristons effekt.

* *Quinolon-antibiotika*

Data fra dyreforsøg indikerer, at NSAID kan øge risikoen for konvulsioner i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager NSAID og quinoloner kan have en forhøjet risiko for at udvikle konvulsioner.

* *Tacrolimus*

Samtidig administration af NSAID og tacrolimus menes at kunne øge risikoen for nefrotoksicitet.

* *Zidovudin*

Øget risiko for hæmatologisk toksicitet med NSAID ved samtidig brug af zidovudin. Der er evidens for en forhøjet risiko for ledblødninger og hæmatom hos hiv-positive blødere, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af dette lægemiddel til gravide.

Der er indberetninger om medfødte abnormaliteter i forbindelse med administration af NSAID til mennesker. Disse er dog lavfrekvente og ser ikke ud til at følge noget synligt mønster. Som følge af NSAIDs kendte virkninger på udviklingen af fosterets kardiovaskulære system (risiko for præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus) er brug i sidste trimester kontraindiceret. Påbegyndelse af livmoderkontraktioner kan blive forsinket og de kan blive langvarige med en øget blødningstendens hos både mor og barn (se pkt. 4.3). Fra 20. graviditetsuge og fremefter, kan brug af ibuprofen forårsage oligohydramnios som følge af føtal renal dysfunktion. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Derudover har der været rapporteret tilfælde af ductus arteriosus konstriktion efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. NSAID bør derfor ikke anvendes under graviditet, med mindre den potentielle gavnlige virkning for patienten klart opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Prænatal monitorering for oligohydramnios og ductus arteriosus konstriktion bør overvejes efter eksponering for Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Paracetamol/Ibuprofen "Inn-Farm" bør seponeres, hvis der konstateres oligohydramnios eller ductus arteriosus konstriktion.

Epidemiologiske undersøgelser af neuroudvikling hos børn, der udsættes for paracetamol in utero, viser inkonklusive resultater.

*Dette lægemiddel bør derfor om muligt undgås i de første seks måneder af graviditeten og er kontraindiceret i de sidste tre måneder af graviditeten (se pkt. 4.3).*

Amning

Ibuprofen og dets metabolitter kan passere over i modermælk i meget små mængder (0,0008 % af den dosis, der gives til moderen). Der er ingen kendte skadevirkninger for barnet.

Paracetamol udskilles i modermælk, men ikke i en klinisk signifikant mængde. Tilgængelige publicerede data kontraindicerer ikke amning.

*Det er derfor ikke nødvendigt at afbryde amningen for kortvarig behandling med den anbefalede dosis af dette lægemiddel.*

Fertilitet

Anvendelse af lægemidlet kan forringe den kvindelige fertilitet, og det frarådes til kvinder, der forsøger at blive gravide.

Der er nogen evidens for, at lægemidler, der hæmmer cyclo-oxygenase-/prostaglandin­syntese, såsom ibuprofen, kan forårsage forringelse af kvindelig fertilitet ved påvirkning af ægløsning. Dette er reversibelt, når behandlingen seponeres.

Hos kvinder, der har svært ved at blive gravide, eller som er under udredning for infertilitet, bør seponering af produktet overvejes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det er muligt med bivirkninger såsom svimmelhed, døsighed, træthed og synsforstyrrelser efter indtagelse af NSAID. Ved påvirkning må patienten ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske forsøg med dette præparat har ikke indikeret nogen andre uønskede virkninger end dem for ibuprofen eller paracetamol alene.

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra data om lægemiddelovervågning, der opleves af patienter, der tager ibuprofen alene eller paracetamol alene under kortvarig og langvarig brug.

Hyppigheder er defineret som meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blod- og lymfesystem | Meget sjælden | Forstyrrelser i det hæmatopoietiske system (agranulocytose, anæmi, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni og trombocytopeni).1 |
| Immunsystemet | Meget sjælden | Overfølsomhedsreaktioner såsom ikke-specifikke overfølsomhedsreaktioner og anafylaktiske reaktioner.  Alvorlige overfølsomhedsreaktioner.2 |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Forvirring, depression og hallucinationer. |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Hovedpine og svimmelhed. |
| Meget sjælden | Paræstesi, optisk neuritis og somnolens  Isolerede tilfælde af aseptisk meningitis hos patienter med eksisterende autoimmune lidelser (såsom systemisk lupus erythematosus og blandet bindevævslidelse) under behandling med ibuprofen (se pkt. 4.4). |
| Øjne | Meget sjælden | Synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint | Meget sjælden | Tinnitus og vertigo. |
| Hjerte | Meget sjælden | Hjertesvigt og ødem |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Hypertension |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Luftvejsaktivitet inklusive astma, forværret astma, bronkospasme og kortåndethed. |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominalsmerte, diarré, dyspepsi kvalme, abdominalt ubehag, opkastning. |
| Ikke almindelig | Flatulens og forstoppelse  Mave-tarmsår, perforering eller gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).  Ulcerativ stomatitis, forværring af colitis og Crohns sygdom efter indgivelse af lægemidlet (se pkt. 4.4).  Gastritis og pancreatitis er indberettet mindre hyppigt. |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Nedsat leverfunktion, hepatitis eller gulsot.3 |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Forskellige typer af udslæt, inklusive pruritus og urticaria.  Angioødem og ansigtshævelse. |
| Meget sjælden | Hyperhidrose, purpura og lysfølsomhed.  Eksfoliativ dermatose.  Blæredannende/bulløst udslæt herunder erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Forskellige former for nefrotoksicitet, herunder interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom og akut eller kronisk nyresvigt. |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Metabolisk acidose med højt anion-gap4 |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden | Træthed og utilpashed. |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase-aktivitet og ændrede parametre for leverfunktion efter paracetamol-administration.  Forhøjet blodkreatinin, forhøjet blodurinstof. |
| Ikke almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet, nedsat hæmoglobin og forhøhet trombocyttal. |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1 De første symptomer er feber, ondt i halsen, overfladiske mundsår, influenzalignende symptomer, alvorlig udmattelse, uforklarlige blødninger og blå mærker samt næseblod.

2 Symptomerne kan omfatte: hævelse af ansigt, tunge og svælg, kortåndethed, takykardi, hypotension, (anafylaktisk reaktion, angioødem eller vaskulært eller livstruende chok).

3 I tilfælde af overdosering med paracetamol kan der forekomme akut leversvigt, leversvigt, levernekrose og leverskade (se pkt. 4.9).

4 Hos patienter med risikofaktorer, der anvender paracetamol, er der observeret tilfælde af metabolisk acidose med højt anion-gap som følge af pyroglutaminacidose (se pkt. 4.4). Pyroglutaminacidose kan forekomme som følge af lave glutathionniveauer hos disse patienter.

Kliniske undersøgelser tyder på, at brug af ibuprofen, særligt ved høje doser (2400 mg daglig), kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle tromboser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

LægemiddelstyrelsenAxel Heides Gade 1DK-2300 København SWebsted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

**Paracetamol**

Leverskader er mulige hos voksne, der har taget 10 g (svarende til 20 tabletter) eller mere paracetamol. Indtagelse af 5 g (svarende til 10 tabletter) eller mere paracetamol kan føre til leverskade, hvis patienten har en eller flere af nedenstående risikofaktorer:

1. er i langvarig behandling med carbamazepin, phenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, perikon eller andre lægemidler, der inducerer leverenzymer.
2. jævnligt indtager alkohol over anbefalede mængder.
3. sandsynligvis har lavt gluthationindhold som følge af f.eks. spiseforstyrrelser, cystisk fibrose, hiv-infektion, sult, kakeksi.

Symptomer på overdosering

Symptomer på overdosering af paracetamol i det første døgn inkluderer bleghed, kvalme, opkastning, anoreksi og abdominalsmerte. Leverskade kan vise sig 12 til 48 timer efter indtagelsen, når leverfunktionsprøver bliver abnorme. Der kan forekomme abnormiteter i glucosemetabolismen og metabolisk acidose. Ved svær forgiftning kan leverinsufficiens progrediere til encefalopati, hæmoragi, hypoglykæmi, hjerneødem og død. Akut nyreinsufficiens med akut tubulær nekrose, hvor lændesmerte, hæmaturi og proteinuri er stærke indikatorer, kan udvikles selv i fravær af svær leverskade. Der er indberettet hjertearytmier og pancreatitis.

Behandling af overdosering

Omgående behandling er afgørende i håndteringen af en overdosis paracetamol. På trods af manglende væsentlige tidlige symptomer bør patienter henvises akut til hospitalet med henblik på omgående lægehjælp. Symptomerne kan være begrænsede til kvalme eller opkastning, og afspejler muligvis ikke sværhedsgraden af overdosering eller risikoen for organskader. Behandlingen skal ske i overensstemmelse med de fastlagte retningslinjer.

Behandling med aktivt kul bør overvejes, hvis overdoseringen har fundet sted inden for 1 time. Plasmakoncentration af paracetamol skal måles 4 timer eller senere efter indtagelse (tidligere koncentrationer er upålidelige).

Behandling med N-acetylcystein kan anvendes op til 24 timer efter indtagelse af paracetamol. Den maksimale beskyttende virkning opnås op til 8 timer efter indtagelse. Modgiftens effektivitet falder kraftigt efter dette tidspunkt.

Hvis det er nødvendigt, skal patienten gives intravenøst N-acetylcystein i overensstemmelse med den fastlagte dosisplan. Hvis opkastning ikke er et problem, kan oral methionin være et passende alternativ til fjerntliggende områder uden for hospitalet.

Patienter med svært nedsat nyrefunktion i mere end 24 timer efter indtagelse, skal behandles i overensstemmelse med fastlagte retningslinjer.

**Ibuprofen**

Symptomer på overdosering

De fleste patienter, der har indtaget klinisk betydende mængder NSAID, vil ikke udvikle andet end kvalme, opkastning, epigastrisk smerte eller i sjældnere tilfælde diarré. Tinnitus, hovedpine og gastrointestinal blødning er også muligt. Ved mere alvorlig forgiftning ses der toksicitet i centralnervesystemet, der manifesterer sig som døsighed, undertiden pirrelighed og desorientering eller koma. Patienter udvikler undertiden konvulsioner. Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme, og protrombintiden/INR kan være forlænget, sandsynligvis pga. interferens med cirkulerende størkningsfaktorers virkninger. Der kan forekomme akut nyresvigt og leverskade, hvis der er samtidig dehydrering. Forværring af astma er muligt hos astmatikere.

Langvarig brug af højere doser end anbefalet eller overdosering kan resultere i renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

Behandling af overdosering

Behandlingen skal være symptomatisk og understøttende og omfatte opretholdelse af frie luftveje og monitorering af hjerte og vitale værdier, indtil patienten er stabil. Overvej oral administration af aktivt kul, hvis patienten præsenterer inden for 1 time efter indtagelse af en potentielt toksisk mængde. I tilfælde af hyppige eller langvarige konvulsioner skal der gives intravenøs diazepam eller lorazepam. Giv bronkodilatorer for astma.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Paracetamol, kombinationer ekskl. Psykoleptika,

ATC-kode: N02BE51.

Ibuprofens og paracetamols farmakologiske virkninger er forskellige for placering og virkning. Disse komplementære virkningsmekanismer er også synergistiske, hvilket betyder, at præparatet har stærkere antinociceptive og antipyretiske egenskaber end dets aktive stoffer anvendt alene.

Ibuprofen er et non-steroid anti-inflammatorisk middel (NSAID), hvis hæmmende virkning af prostaglandinsyntesen er bekræftet i konventionelle dyreinflammationsmodeller. Prostaglandiner sensibiliserer nociceptive afferente nerveterminaler for mediatorer, såsom bradykinin. Ibuprofens analgetiske virkning forårsages af perifer hæmning af cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzym og efterfølgende reduktion i nociceptive nerveterminalers følsomhed. Ibuprofen hæmmer også induceret leukocytmigration til inflammationssteder. Ibuprofen har en betydelig effekt på rygmarven, delvis på grund af dets evne til at hæmme COX-aktivitet. Ibuprofens antipyretiske virkning skyldes prostaglandinsyntesens centrale hæmning i hypothalamus. Ibuprofen hæmmer trombocytaggregation på en reversibel måde. Hos mennesker reducerer ibuprofen smerter forårsaget af inflammation, hævelse og feber.

Eksperimentelle data antyder, at ibuprofen kompetitivt kan inhibere virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Nogle farmakodynamiske undersøgelser viser, at når en enkeltdosis ibuprofen (400 mg) blev taget inden for 8 timer før eller inden for 30 minutter efter et acetylsalicylsyrepræparat med øjeblikkelig frigivelse i doseringen (81 mg), opstod en nedsat virkning af acetylsalicylsyre på dannelsen af tromboxan eller trombocytaggregationen. Selv om der er usikkerhed om ekstrapolation af disse data til den kliniske situation, kan den mulighed, at regelmæssig, langvarig anvendelse af ibuprofen kan reducere den hjertebeskyttende virkning af lav-dosis acetylsalicylsyre ikke udelukkes. En klinisk relevant virkning ved lejlighedsvis brug af ibuprofen anses ikke for at være sandsynlig (se pkt. 4.5).

Paracetamols nøjagtige virkningsmekanisme er stadig ikke fuldt ud forstået, men der er betydelig evidens for at understøtte hypotesen om dets centrale antinociceptive virkning. Resultaterne af forskellige biokemiske tests peger på hæmning af central COX-2 enzymaktivitet. Paracetamol kan også stimulere aktiviteten af faldende 5-hydroxy­tryptamin (serotonin)-baner, der hæmmer nociceptiv signaloverførsel i rygmarven. Undersøgelser har vist, at paracetamol er en meget svag hæmmer af perifere COX-1 og COX-2 isoenzymer.

Den kliniske virkning af ibuprofen og paracetamol er påvist ved smerter i forbindelse med hovedpine, tandpine og dysmenorré og feber. Der er endvidere påvist effektivitet hos patienter med smerter og feber, der er forbundet med forkølelse og influenza, og i smertemodeller såsom ondt i halsen, muskelsmerter eller bløddelslæsioner og rygsmerter.

Dette lægemiddel er især egnet til behandling af smerter, der kræver stærkere smertelindring end 400 mg ibuprofen eller 1000 mg paracetamol anvendt alene eller som et smertestillende middel til at lindre smerter hurtigere end ibuprofen.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Resumé af kliniske data efter administration af 2 tabletter*

Der er udført randomiserede, dobbeltblindede placeboforsøg med kombinationen med postoperativ smerte som akut tandsmertemodel. Studierne viste, at:

* Lægemidlet giver mere effektiv smertelindring end paracetamol 1000 mg (p <0,0001) og ibuprofen 400 mg (p <0,05), hvilket er klinisk og statistisk signifikant.

Lægemidlet er hurtigtvirkende med "bekræftet smertestillende effekt" - opnået i en median på 18,3 minutter. Indtræden af virkning var signifikant hurtigere end for ibuprofen 400 mg (23,8 minutter, p = 0,0015). Den "stærkere smertestillende effekt" for dette lægemiddel blev opnået i en median på 44,6 minutter, hvilket er signifikant hurtigere end for ibuprofen 400 mg (70,5 minutter, p <0,0001).

* Varigheden af analgesi var signifikant længere for dette lægemiddel (9,1 timer) sammenlignet med paracetamol 500 mg (4 timer) eller 1000 mg (5 timer).

Der blev udført et randomiseret, dobbeltblindt kontrolleret klinisk forsøg med lægemidlet til behandling af kroniske knæsmerter. Forsøget viste:

* Lægemidlet giver mere effektiv smertelindring end paracetamol 1000 mg ved kortvarig behandling (p <0,0001) og langvarig behandling (p <0,01).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Ibuprofen**

Absorption

Ibuprofen absorberes let fra mave-tarm-kanalen. Ibuprofens plasmaniveauer fra dette præparat kan påvises efter 5 minutter med maksimale plasmakoncentrationer opnået inden for 1-2 timer efter indtagelse på tom mave. Når dette præparat blev indtaget med mad, var ibuprofen-plasmaniveauer lavere og forsinket med en median på 25 minutter, men det samlede absorptionsniveau var ækvivalent.

Fordeling

Ibuprofen bindes i høj grad til humane plasmaproteiner. Ibuprofen diffunderer ind i synovialvæsken.

Biotransformation

Ibuprofen metaboliseres i leveren til to hovedmetabolitter med primær udskillelse via nyrerne, enten som sådanne eller som større konjugater, sammen med en ubetydelig mængde uændret ibuprofen.

Elimination

Udskillelse via nyrerne er både hurtig og fuldstændig. Plasmahalveringstiden er omkring 2 timer.

I begrænsede forsøg er der påvist ibuprofen i modermælken i meget lave koncentrationer.

Der er ikke observeret signifikante forskelle i ibuprofens farmakokinetiske profil hos ældre.

**Paracetamol**

Absorption

Paracetamol absorberes godt fra mave-tarm-kanalen.

Fordeling

Plasmaproteinbinding er ubetydelig ved sædvanlige terapeutiske koncentrationer, selvom dette er dosisafhængigt. Paracetamols plasmaniveauer fra dette præparat kan påvises efter 5 minutter med maksimale plasmakoncentrationer opstået inden for 0,5-0,67 timer efter indtagelse på tom mave. Når dette præparat blev indtaget med mad, var paracetamols plasmaniveauer lavere og forsinket med en median på 55 minutter, men det samlede absorptionsniveau var ækvivalent.

Biotransformation

Paracetamol metaboliseres i leveren.

En mindre hydroxyleret metabolit, der normalt produceres i meget små mængder ved oxidaser i blandet funktion i leveren og afgiftes ved konjugering med leverglutathion, kan akkumuleres efter overdosis af paracetamol og forårsage leverskade.

Der er ikke observeret signifikante forskelle i paracetamols farmakokinetiske profil hos ældre.

Elimination

Paracetamol udskilles hovedsageligt i urinen som glukuronid og sulfatkonjugater, med ca. 10 % som glutathionkonjugater. Mindre end 5 % udskilles som uændret paracetamol. Plasmahalveringstiden er omkring 3 timer.

Ibuprofens og paracetamols biotilgængelighed og farmakokinetiske profil, indtaget som dette præparat, ændres ikke, når det tages i kombination som en enkelt eller gentagen dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ibuprofens og paracetamols toksikologiske sikkerhedsprofil er blevet fastlagt i dyreforsøg og hos mennesker ud fra omfattende klinisk erfaring. Der er ingen nye non-kliniske data af relevans for den ordinerende læge, som ikke allerede er i produktresuméets data.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Povidon E1201

Croscarmellosenatrium E468

Cellulose, mikrokrystallinsk cellulose E460

Silica, kolloid vandfri E551

Glyceroldibehenat E471

Filmovertræk

Opadry White

Polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret)

Talkum

Titandioxid

Glyceryl monocaprylocaprat

Natriumlaurilsulfat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blisterpakke af børnesikret hvid folie af PVC/PVDC/aluminium, forstærket med polyesterlag eller i hvid hård folie af PVC/PVDC/aluminium, i kartonæske, ilagt indlægsseddel.

Hver blisterstrip indeholder 10 tabletter.

Pakningsstørrelser

1 blisterstrip (10 tabletter) og 2 blisterstrips (20 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

INN-FARM d.o.o.Maleševa ulica 14

1000 LjubljanaSlovenien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62648

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. august 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. april 2025