

 11. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paracetamol/Ibuprofen "Viatris", filmovertrukne tabletter**

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

32894

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paracetamol/Ibuprofen "Viatris"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg paracetamol og 200 mg ibuprofen.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvide til råhvide, ovale, filmovertrukne tabletter med en størrelse på 19,7 mm×9,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" er indiceret til voksne til kortvarig symptomatisk behandling af lette til moderate smerter.

Lægemidlet er især egnet til smerter, der kræver kraftigere analgesi end paracetamol eller ibuprofen alene.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Kun til kortvarig brug.

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

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

*Voksne*

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

Hvis dosis med en tablet ikke kontrollerer symptomerne, kan der tages maksimalt to tabletter op til tre gange daglig. På grund af indholdet af paracetamol er den enkelte dosis på to tabletter beregnet til patienter med en legemsvægt på 60 kg eller derover. Intervallet mellem hver enkelt dosis skal være mindst seks timer.

Den maksimale daglige dosis er seks tabletter (3000 mg paracetamol, 1200 mg ibuprofen). Denne dosis må ikke overskrides i løbet af hver periode på 24 timer.

*Ældre*

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

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

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Doseringen skal vurderes individuelt. Dosis skal holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen skal monitoreres (se pkt. 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  |
|  |  |

Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

*Nedsat leverfunktion*

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion, herunder Gilberts syndrom. Doseringen skal vurderes individuelt, og dosis skal holdes så lav som muligt, eller også skal doseringsintervallet forlænges (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion (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 "Viatris" med mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Dette lægemiddel er kontraindiceret:

* Til patienter med 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 acetylsalicylisyre eller andre non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er).
* Til patienter med aktiv eller recidiverende ulcus pepticum/hæmoragi (to eller flere udprægede episoder med påvist ulceration eller blødning).
* Til patienter med gastrointestinal blødning eller perforation relateret til tidligere brug af NSAID'er (se pkt. 4.4).
* Til patienter med koagulationsdefekter.
* Til patienter med svært nedsat leverfunktion, svært nedsat nyrefunktion eller alvorligt hjertesvigt (NYHA-klasse IV) (se pkt. 4.4).
* Ved samtidig brug af andre lægemidler af NSAID-typen, herunder specifikke cyclooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere) og doser af acetylsalicylsyre på over 75 mg daglig – øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.5).
* Ved samtidig brug af andre lægemidler, som indeholder paracetamol – øget risiko for alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
* Under graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Paracetamol

Risikoen for overdosering med paracetamol er højere hos patienter med non-cirrotisk alkoholisk leversygdom. I tilfælde af overdosering skal der øjeblikkeligt søges lægehjælp, selvom patienten har det godt, fordi der er risiko for forsinket, alvorlig leverskade.

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlernæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), såvel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af 5-oxoprolin i urinen.

Må ikke tages sammen med andre lægemidler, der indeholder paracetamol. Hvis dette skulle ske, skal der øjeblikkeligt søges lægehjælp, selvom patienten har det godt, da det kan føre til overdosering (se pkt. 4.9).

Ibuprofen

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende laveste, effektive dosis i kortest mulig tid, der er nødvendig for at kontrollere symptomerne (se pkt. 4.2 og afsnittene om gastrointestinale og kardiovaskulære risici herunder) og ved at tage lægemidlet sammen med mad (se pkt. 4.2).

*Ældre*

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

*Maskering af symptomer på underliggende infektioner*

Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" kan maskere symptomer på infektion, hvilket kan medføre forsinket opstart 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 "Viatris" administreres som smertestillende middel i forbindelse med infektion, tilrådes det at overvåge infektionen. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, skal vedkommende kontakte en læge, hvis symptomerne varer ved eller forværres.

Forsigtighed er påkrævet hos patienter med visse tilstande

* + - * *Luftvejssygdomme*

For patienter, der lider af eller har haft bronchial astma eller allergisk sygdom, er der indberettet tilfælde af, at NSAID'er har udløst bronkospasme.

* *Nedsat leverfunktion*

Brug af paracetamol ved højere doser end de anbefalede kan medføre hepatotoksicitet og endda leversvigt eller død. Hos patienter med nedsat leverfunktion eller leversygdom i anamnesen, og som er i langtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol, skal leverfunktionen desuden 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, omend sjældent, blevet indberettet med ibuprofen ligesom med andre NSAID'er. Ved vedvarende unormale levertests eller ved udvikling af kliniske tegn eller symptomer, der stemmer overens med leversygdom, eller hvis der opstår systemiske manifestationer (f.eks. eosinofili, udslæt, etc.), skal ibuprofen seponeres. Begge aktive lægemiddelstoffer har ifølge indberetninger forårsaget hepatotoksicitet og endda leversvigt, særligt paracetamol. Indtagelse af alkohol under behandlingen skal undgås på grund af hepatotoksiciteten.

Patienterne skal rådes til ikke at tage andre præparater samtidigt, 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 let til moderat 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'er kan medføre forringelse af nyrefunktionen. Dosis skal holdes så lav som muligt, og nyrefunktionen skal vurderes før initiering af behandlingen og regelmæssigt derefter. Brug af dette lægemiddel er kontraindiceret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.3).

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

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

* + - * *Kardiovaskulære og cerebrovaskulære virkninger*

Passende monitorering og rådgivning er påkrævet i tilfælde af patienter med hypertension og/eller let til moderat kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen, da der er indberettet væskeretention, hypertension og ødemer i forbindelse med NSAID-behandling.

Data fra kliniske undersøgelser tyder på at brug af ibuprofen, særligt ved høje doser (2400 mg/dag), kan være forbundet med en lille forøget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde). Overordnet tyder de epidemiologiske undersøgelser dog ikke på, at en lav dosis ibuprofen (f.eks. ≤ 1200 mg/dag) er forbundet med en øget risiko for arterielle trombotiske hændelser.

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 perforation*

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

Risikoen for GI-blødning, mavesår eller perforation er højere ved stigende NSAID-doser hos patienter med peptisk mavesår i anamnesen, især hvis der er komplikationer i form af blødning eller perforation (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 ulceration eller blødning, såsom orale kortikosteroider, antikoagulantia, såsom warfarin, selektive serotoningenoptagshæmmere eller trombocytaggregationshæmmere, såsom acetylsalicylsyre (se pkt. 4.5).

Hvis der forekommer GI-blødning eller ulceration hos patienter, der får lægemidler, der indeholder 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).

* + - * *Alvorlige hudreaktioner*

Der er indberettet meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner, visse med dødelig udgang, herunder eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse i forbindelse med brug af NSAID'er (se pkt. 4.8). Patienterne synes at have den højeste risiko for disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionen i de fleste tilfælde debuterer inden for den første behandlingsmåned. Der er indberettet akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i relation til lægemidler, der indeholder ibuprofen. Dette lægemiddel skal seponeres ved det første tegn på hududslæt, slimhindelæsioner eller andre 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.

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

**Dette lægemiddel** er (på grund af indholdet af paracetamol) kontraindiceret i kombination med andre paracetamolholdige præparater pga. en øget risiko for alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.3).

**Dette lægemiddel** er (på grund af indholdet af ibuprofen) kontraindiceret i kombination med:

* Acetylsalicylsyre (ved doser over 75 mg daglig): Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre frarådes generelt på grund af en potentielt øget bivirkningshyppighed.
* Andre NSAID'er herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere, da disse kan øge risikoen for bivirkninger (se pkt. 4.3).

**Dette lægemiddel** skal (på grund af indholdet paracetamol) bruges 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, særligt hos patienter med risikofaktorer (se pkt. 4.4).
			* Colestyramin: Paracetamols absorptionshastighed reduceres med colestyramin. Colestyramin bør derfor ikke tages inden for en time, hvis maksimal analgesi er påkrævet.
			* Metoclopramid og domperidon: Paracetamols absorptionen øges med metoclopramid og domperidon. Det er dog ikke nødvendigt at undgå samtidig brug.
			* Warfarin: Warfarins og andre coumariners antikoagulerende virkning kan øges ved langvarig regelmæssig brug af paracetamol med øget risiko for blødninger. Lejlighedsvise doser har ingen signifikant indvirkning.

**Dette lægemiddel** skal (på grund af indholdet af ibuprofen) bruges med forsigtighed i kombination med:

* + - * Antikoagulantia: NSAID'er kan øge virkningen af antikoagulantia, såsom warfarin (se pkt. 4.4).
			* Antihypertensiva (ACE-hæmmere og angiotensin II-antagonister): NSAID'er kan reducere virkningen af disse lægemidler. Samtidig administration af en ACE-hæmmer eller angiotensin II-antagonist og midler, der hæmmer cyclooxygenase, kan resultere i yderligere forringelse af nyrefunktionen, herunder muligvis akut nyresvigt. Dette er sædvanligvis reversibelt. Derfor skal kombinationen administreres med forsigtighed, især hos ældre patienter. Patienten skal hydreres tilstrækkeligt, og det bør overvejes at monitorere nyrefunktionen efter initiering af kombinationsbehandling samt regelmæssigt herefter.
			* Trombocytaggregationshæmmere og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI'er): Øget risiko for gastrointestinal blødning (se pkt. 4.4).
			* Acetylsalicylsyre: Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kompetitivt kan hæmme virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Selv om der er usikkerhed om ekstrapolationen 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'er kan forværre hjerteinsufficiens, nedsætte glomerulær filtration og øge plasmakoncentrationer af glycosider.
			* Ciclosporin: 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 ved NSAID'er.
			* Lithium: Nedsat elimination af lithium.
			* Methotrexat: Nedsat elimination af methotrexat.
			* Mifepriston: NSAID'er må ikke bruges i 8-12 dage efter administration af mifepriston, da NSAID'er kan reducere mifepristons virkning.
			* Quinolon-antibiotika: Data fra dyreforsøg indikerer, at NSAID'er kan øge risikoen for krampeanfald i forbindelse med quinolon-antibiotika. Patienter, der tager NSAID'er og quinoloner kan have en forhøjet risiko for at udvikle krampeanfald.
			* Tacrolimus: Mulighed for en øget risiko for nefrotoksicitet når NSAID'er gives sammen med tacrolimus.
			* Zidovudin: Øget risiko for hæmatologisk toksicitet, når NSAID'er gives sammen med zidovudin. Der er evidens for en forhøjet risiko for hæmartrose 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 paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg filmovertrukne tabletter til kvinder under graviditet.

*På grund af tilstedeværelsen af ibuprofen*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have negative indvirkninger på graviditeten og/eller den embryoføtale udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en forhøjet risiko for abort og for hjertemisdannelse og gastroschisis efter brug af en prostaglandin-syntesehæmmer tidligt i graviditeten. Den absolutte risiko for kardiovaskulære misdannelser steg fra under 1 % op til ca. 1,5 %. Risikoen menes at stige med dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr er det påvist, at administration af en prostaglandin-syntesehæmmer medfører en stigning i tab før og efter implantation og i embryoføtal dødelighed. Der er desuden indberettet øgede forekomster af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære, hos dyr, der fik en prostaglandin-syntesehæmmer i løbet af perioden med organogenese.

Fra 20. graviditetsuge og frem kan anvendelsen af Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" forårsage oligohydramnios som følge af renal dysfunktion hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Derudover er der indberettet tilfælde af konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, hvoraf de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. Derfor bør ibuprofen ikke gives i graviditetens første og andet trimester, medmindre det er tvingende nødvendigt. Hvis ibuprofen anvendes af en kvinde, der forsøger at blive gravid, eller under graviditetens første og andet trimester, skal dosis holdes så lav som muligt og behandlingsvarigheden så kort som muligt. Prænatal monitorering for oligohydramnios og konstriktion af ductus arteriosus bør overvejes efter eksponering for Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" i flere dage fra 20. gestationsuge og frem. Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" skal seponeres, hvis der konstateres oligohydramnios eller konstriktion af ductus arteriosus.

Under graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntesehæmmere udsætte fosteret for:

* kardiovaskulær toksicitet (med præmatur lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension)
* renal dysfunktion, som kan progrediere til nedsat nyrefunktion med oligohydramnios (se ovenfor)

og efter endt graviditet, moderen og den nyfødte for:

* mulig forlængelse af blødningstiden, en antiaggregerende virkning, som kan forekomme selv ved meget lave doser.
* hæmning af uterine kontraktioner og dermed forsinkede eller langvarige veer.

Som følge deraf er paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg filmovertrukne tabletter kontraindiceret under graviditetens tredje trimester.

*På grund af tilstedeværelsen af paracetamol*

En stor mængde data for gravide kvinder peger hverken på risiko for misdannelser eller toksicitet hos fosteret/den nyfødte. Epidemiologiske undersøgelser af den neurologiske udvikling hos børn, der har været eksponeret for paracetamol in utero, viser inkonklusive resultater.

Amning

Efter oral administration udskilles paracetamol i modermælken i små mængder. Der er ikke indberettet uønskede virkninger hos det ammede spædbarn. Tilgængelige publicerede data kontraindicerer ikke amning.

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

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

Fertilitet

Der er nogen evidens for, at lægemidler, der hæmmer cyclooxygenase-/prostaglandin-syntese, såsom ibuprofen, kan nedsætte kvindelig fertilitet ved påvirkning af ægløsning.

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

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

Paracetamol/Ibuprofen "Viatris" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger såsom svimmelhed, døsighed, træthed og synsforstyrrelser kan forekomme efter indtagelse af NSAID’er. Patienter, som oplever disse bivirkninger, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske forsøg med paracetamol/ibuprofen har ikke indikeret nogen andre bivirkninger end dem for ibuprofen eller paracetamol alene.

Bivirkninger i tabelform

Nedenstående tabel viser bivirkninger fra data om lægemiddelovervågning, der opleves af patienter, der tager ibuprofen alene eller paracetamol alene under kortvarig og langvarig brug ordnet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres 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 hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Forstyrrelser i det hæmatopoietiske system1 |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhedsreaktioner med urticaria og pruritus2. |
| Meget sjælden | Alvorlige overfølsomhedsreaktioner Symptomerne kan omfatte: hævelse af ansigt, tunge og svælg, dyspnø, takykardi, hypotension (anafylaksi, angioødem eller livstruende shock)2. |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Forvirring, depression og hallucinationer |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Hovedpine og svimmelhed |
| Sjælden | Paræstesi |
| Meget sjælden | Aseptisk meningitis3, optisk neuritis og døsighed. |
| Øjne | Meget sjælden | Synsforstyrrelser |
| Øre og labyrint | Meget sjælden | Tinnitus og vertigo |
| Hjerte | Almindelig | Ødem |
| Meget sjælden | Hjertesvigt4  |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Hypertension4 |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Luftvejsaktivitet inklusive astma, forværring af astma, bronkospasme og dyspnø2. |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominalsmerte, diarré, dyspepsi, kvalme, abdominalt ubehag5 og opkastning. |
| Ikke almindelig | Flatulens og forstoppelse. Peptisk ulcus, perforation eller mavetarmblødning, melæna hæmatemese6,mundsår og forværring af colitis ulcerosa og Crohns sygdom7, gastritis, pancreatitis. |
| Lever og galdeveje | Meget sjælden | Anormal leverfunktion, hepatitis og gulsot8. |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Hyperhidrose |
| Ikke almindelig | Forskellige typer af udslæt2 |
| Meget sjælden | Alvorlige hudreaktioner har været indberettet. Purpura og lysfølsomhed.Eksfoliative dermatoser. Bulløse reaktioner, herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse2. Akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) |
| Ikke kendt | Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom)  |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Forskellige former for nefrotoksicitet, herunder interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom og akut og kronisk nyresvigt9. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden | Træthed og utilpashed |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gamma-glutamyltransferase og unormale leverfunktionsprøver med paracetamol Forhøjet blodkreatinin, forhøjet blodurinstof |
| Ikke almindelig | Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatininfosfokinase i blodet, nedsat hæmoglobin og forhøjet trombocyttal |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1 Eksempler omfatter agranulocytose, anæmi, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni og trombocytopeni.

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

2 Overfølsomhedsreaktioner har været indberettet. Disse kan omfatte (a) ikke-specifikke overfølsomhedsreaktioner og anafylaksi, (b) luftvejsaktivitet f.eks. astma, forværret astma, bronkospasme eller dyspnø, eller (c) forskellige hudreaktioner, f.eks. pruritus, urticaria, purpura, angioødem og, mere sjældent, eksfoliativ og bulløse dermatoser (herunder toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme).

3 Den patogene mekanisme bag lægemiddelinduceret aseptisk meningitis er endnu ikke fuldt ud klarlagt. De tilgængelige data vedrørende NSAID-relateret aseptisk meningitis peger imidlertid på en overfølsomhedsreaktion (på grund af en tidsmæssig sammenhæng med lægemiddelindtaget og symptomernes forsvinden efter seponering af lægemidlet). Bemærk: Der har været observeret enkeltstående tilfælde af aseptisk meningitis hos patienter med eksisterende autoimmune lidelser (som f.eks. systemisk lupus erythematosus og blandet bindevævslidelse) under behandling med ibuprofen, med symptomer som: nakkestivhed, hovedpine, kvalme, opkastning, feber eller desorientering (se pkt. 4.4).

4 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 trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller slagtilfælde) (se pkt. 4.4).

5 De oftest observerede bivirkninger er af gastrointestinal art.

6 Til tider dødelig, særligt hos ældre (se pkt. 4.4).

7 Se pkt. 4.4

8 Ved overdosering kan paracetamol forårsage akut leversvigt, leversvigt, levernekrose og leverskade (se pkt. 4.9).

9 Associeret med forhøjet serum-urinstof og ødem, særligt ved langtidsbrug.

Inkluderer også papillær nekrose.

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:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Paracetamol

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

1. er i langtidsbehandling med carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, 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*

Symptomer på overdosering af paracetamol i de første 24 timer inkluderer bleghed, kvalme, opkastning, anoreksi og abdominalsmerter. Leverskade kan vise sig 12 til 48 timer efter indtagelse, når leverfunktionsprøverne bliver abnorme. Der kan forekomme abnormiteter i glucosemetabolismen og metabolisk acidose. Ved svær forgiftning kan nedsat leverfunktion progrediere til encefalopati, hæmoragi, hypoglykæmi, hjerneødem og død. Akut nyresvigt med akut tubulær nekrose, med lændesmerter, hæmaturi og proteinuri som stærke indikatorer, kan udvikles selv ved fravær af svær leverskade. Der er indberettet hjertearytmier og pancreatitis.

*Behandling*

Øjeblikkelig behandling er afgørende ved håndteringen af overdosering med paracetamol. På trods af manglende væsentlige tidlige symptomer bør patienten henvises akut til hospitalet med henblik på omgående lægehjælp. Symptomer kan være begrænset til kvalme eller opkastning, og afspejler muligvis ikke sværhedsgraden af overdoseringen eller risikoen for organskade. Behandling 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 imidlertid 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 forekommer, kan oral methionin være et passende alternativ i fjerntliggende områder uden for hospitalet.

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

Ibuprofen

Hos børn kan indtagelse af mere end 400 mg/kg ibuprofen forårsage symptomer. Hos voksne er dosisresponseffekten mindre klar.

Halveringstiden ved overdosering er 1,5-3 timer.

*Symptomer*

De fleste patienter, der har indtaget klinisk signifikante mængder NSAID’er, udvikler ikke symptomer ud over 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. Nogle patienter udvikler undertiden krampeanfald. Ved alvorlig forgiftning kan metabolisk acidose forekomme, og protrombintiden/INR kan være forlænget, sandsynligvis pga. interferens med cirkulerende koagulationsfaktorers virkninger. Langvarig brug af højere doser end anbefalet eller overdosering kan resultere i renal tubulær acidose og hypokaliæmi. Der kan forekomme akut nedsat nyrefunktion og leverskade, hvis der er samtidig dehydrering. Forværring af astma er muligt hos astmatikere.

*Behandling*

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

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre analgetika og antipyretika, anilider, paracetamol, kombinationer eksklusive psykoleptika, ATC‑kode: N02BE51.

Virkningsmekanisme

Ibuprofens og paracetamols farmakologiske virkninger er forskellige, for så vidt angår virkningssted og -mekanisme. Disse komplementære virkningsmekanismer er synergistiske, hvilket resulterer i stærkere antinociceptive og antipyretiske egenskaber end de aktive stoffer alene.

Selvom det præcise virkningssted og den præcise virkningsmekanisme for paracetamols analgetiske virkning ikke er klart defineret, inducerer det tilsyneladende analgesi ved at forhøje smertetærsklen. Den potentielle mekanisme kan involvere hæmning af nitrogenoxid-signalvejen medieret af flere forskellige neurotransmitterreceptorer, herunder N-methyl-D-aspartat og substans P.

Ibuprofen er et propionsyre-derivat med analgetisk, anti-inflammatorisk og anti-pyretisk aktivitet. Lægemidlets terapeutiske virkninger som et NSAID er et resultat af dets hæmmende virkning på enzymet cyklooxygenase, som medfører et fald i prostaglandin­syntesen.

Farmakodynamisk virkning

Ibuprofens antipyretiske virkning frembringes af den centrale hæmning af prostaglandiner i hypothalamus. Ibuprofen hæmmer trombocytaggregation på en reversibel måde. Hos mennesker reducerer ibuprofen smerter forårsaget af inflammation, hævelse og feber.

Eksperimentelle data tyder på, at ibuprofen kompetitivt kan hæmme virkningen af lave doser af acetylsalicylsyre på trombocytaggregation, når de doseres samtidigt. Visse farmakodynamiske undersøgelser viser, at når en enkeltdosis ibuprofen (400 mg) blev taget inden for 8 timer før eller inden for 30 minutter efter dosering af et acetylsalicylsyre­præparat med øjeblikkelig frigivelse (81 mg), opstod der en nedsat virkning af acetylsalicylsyre på dannelsen af tromboxan eller trombocytaggregationen. Selv om der er usikkerhed om ekstrapolationen 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).

Klinisk virkning og sikkerhed

Den kliniske virkning af kombinationsproduktet paracetamol 500 mg/ibuprofen 200 mg blev undersøgt i studier af akut og kronisk smerte.

I et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret forsøg blev 735 patienter med postoperativ tandpine behandlet med ½, 1 eller 2 tabletter af kombinationsproduktet eller paracetamol eller ibuprofen monoterapi eller placebo.

• Virkningen af en enkelt dosis blev vurderet med SPRID 0‑8 (forskellen i summen af smertelindring og smerteintensitet fra 0 til 8 timer). Resultaterne peger på, at en enkelt dosis med 1 tablet af kombinationsproduktet var mere effektiv end placebo, 500 og 1000 mg paracetamol (p < 0,0001) og 200 mg ibuprofen (p = 0,0001). På samme måde var en enkelt dosis med 2 tabletter af kombinationsproduktet mere effektiv end placebo, 1000 mg paracetamol (p < 0,0001) og 400 mg ibuprofen (p = 0,0221). Én tablet af kombinationsproduktet var mere effektiv end ½ tablet (p = 0,0189), men adskilte sig ikke signifikant fra 2 tabletter af kombinationsproduktet.

• Virkningen af flere doser af kombinationsproduktet (taget med mindst 8 timers mellemrum) blev vurderet som ‘antallet af gennemførte 24 timer med ≤ 1 behovsmedicin’ (0, 1, 2, 3 perioder) 72 timer efter indgrebet, med patientvelbefindende vurderet som mindst ‘godt’. Resultaterne peger på, at flere doser af kombinationsproduktet (½, 1 og 2 tabletter) var mere effektive end placebo (alle p < 0,0001).

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret klinisk forsøg blev 892 patienter med kroniske knæsmerter behandlet med 1 eller 2 tabletter af kombinationsproduktet eller 1000 mg paracetamol eller 400 mg ibuprofen monoterapi i 13 uger (TID).

• Korttidsvirkningen blev vurderet med WOMAC-underskalaen for smerte (0‑100 mm VAS) på dag 10.

Resultaterne peger på, at 2 tabletter (ikke 1 tablet) af kombinationsproduktet var mere effektive end 1000 mg paracetamol (-5,3 [-8,5; -2,1]; p = 0,0012), men to tabletter adskilte sig ikke signifikant fra 400 mg ibuprofen.

• Langtidsvirkningen blev vurderet ved uge 13 som patienternes tilfredshed med forsøgslægemidlet (5‑point Likert; 1 = fremragende, 5 = uacceptabel).

Resultaterne peger på, at patienterne på langt sigt var mere tilfredse med kombinationsproduktet (1 og 2 tabletter) sammenlignet med 1000 mg paracetamol (hhv. -0,28 [-0,51; -0,05], p = 0,0152 og -0,43 [-0,66; -0,20], p = 0,0002), men ikke sammenlignet med 400 mg ibuprofen.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Ibuprofen**

Absorption

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

Fordeling

Ibuprofen bindes i høj grad til 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 cirka 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 optages let fra mavetarmkanalen.

Når dette produkt blev indtaget med mad, var peak plasmaniveauerne af paracetamol lavere og forsinket med en median på 55 minutter, men det samlede absorptionsniveau var ækvivalent.

Fordeling

Plasma proteinbindingen er ubetydelig ved sædvanlige terapeutiske koncentrationer, selvom dette er dosisafhængigt. Paracetamols plasmaniveauer fra dette produkt kan påvises efter 5 minutter med peak plasmakoncentrationer opnået inden for 0,5-0,67 timer efter indtagelse på tom mave.

Biotransformation

Paracetamol metaboliseres i leveren.

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

Elimination

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

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

Ibuprofens og paracetamols biotilgængelighed og farmakokinetiske profil, indtaget i form af dette lægemiddel, ændres ikke, når de tages i kombination som en enkelt eller gentagen dosis.

Dette lægemiddel er formuleret ved hjælp af en teknologi, der gør, at paracetamol og ibuprofen begge frigives på samme tid, så de aktive indholdsstoffer leverer en kombineret effekt.

**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 præsenteret i produktresuméets data.

Paracetamol

Paracetamol i hepatotoksiske doser udviste genotoksisk og karcinogent potentiale (lever- og blæretumorer) i mus og rotter. Det menes imidlertid, at denne genotoksiske og karcinogene aktivitet er relateret til ændringer i metaboliseringen af paracetamol, når det gives i høje doser/koncentrationer og ikke udgør en risiko ved klinisk anvendelse.

Der er ikke adgang til konventionelle undersøgelser under anvendelse af de aktuelt accepterede standarder for evalueringen af reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Ibuprofen

Ibuprofens subkroniske og kroniske toksicitet i dyreforsøg observeredes hovedsageligt som læsioner og ulcerationer i mave-tarm-kanalen. *In vitro*- og *in vivo*-undersøgelser gav ingen klinisk relevant evidens for et mutagent potentiale for ibuprofen. I undersøgelser med rotter og mus sås der ingen tegn på karcinogene virkninger for ibuprofen. Ibuprofen førte til hæmning af ovulation hos kaniner samt implantationsforstyrrelse i forskellige dyrearter (kanin, rotte, mus). Eksperimentelle undersøgelser har påvist, at ibuprofen passerer placenta. Ved maternelt toksiske doser sås der en øget incidens af malformationer (ventrikelseptumdefekter).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Majsstivelse

Crospovidon (Type A) (E1202)

Silica, kolloid, vandfri (E551)

Povidon K-30 (E1201)

Stivelse, prægelatiniseret (majs)

Talkum (E553b)

Stearinsyre (50)

Filmovertræk

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Talkum (E553b)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium-/PVC/PVDC-blister, i æske.

Pakningsstørrelser: 10, 12, 16 og 20 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

67457

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. februar 2025