

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Algifen 500 mg/200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller paracetamol 500 mg och ibuprofen 200 mg.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett
Vit till benvit avlång filmdragerad tablett (längd 20 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Algifen är indicerat till vuxna för symtomatisk korttidsbehandling av lätt till måttlig smärta.

Denna produkt är särskilt lämplig för smärta som kräver starkare smärtlindring än enbart ibuprofen eller paracetamol.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Endast för oral användning och kortvarig användning (inte längre än 3 dagar).

Biverkningar kan minimeras genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

Patienten bör kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras eller om läkemedlet krävs i mer än 3 dagar. Det här läkemedlet är avsett för korttidsbehandling och rekommenderas inte för längre behandling än 3 dagar.

Vuxna (från 50 kg)

Vanlig dos är en till två tabletter var sjätte timme vid behov, upp till maximalt sex tabletter (3000 mg paracetamol, 1200 mg ibuprofen) per dygn. Låt det gå minst sex timmar mellan varje dos.

Vuxna (under 50 kg)

Den maximala dosen av paracetamol bör inte överstiga 60 mg/kg per dygn.
Låt det gå minst sex timmar mellan varje dos.

Äldre

Inga särskilda dosjusteringar krävs (se avsnitt 4.4). Observera att nedsatt njur- och/eller leverfunktion förekommer oftare hos äldre personer.

Äldre patienter löper en ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om behandling med icke steroidal antiinflammatoriska medel (NSAID) anses nödvändig, ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga behandlingstid. Vid NSAID-behandling ska patienten övervakas regelbundet med avseende på gastrointestinal blödning.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid dosering av ibuprofen för patienter med nedsatt njurfunktion. Doseringen ska bedömas från fall till fall. Lägsta möjliga dos ska eftersträvas och njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

För patienter med nedsatt njurfunktion ska dosen av paracetamol sänkas:

Glomerulär filtrationshastighet	Dos
10-50 ml/min	500 mg var 6:e timme
<10 ml/min	500 mg var 8:e timme

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet ska iakttas vid dosering av ibuprofen för patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen ska bedömas från fall till fall och lägsta möjliga dos ska eftersträvas (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

För patienter med nedsatt leverfunktion ska dosen av paracetamol minskas eller doseringsintervallet förlängas.

Den dagliga dosen av paracetamol får inte överstiga 2 g i följande situationer:

- leverinsufficiens,
- Gilberts syndrom (familjär icke-hemolytisk gulsot),
- kronisk alkoholism,
- uttorkning,
- kronisk undernäring.

Pediatrisk population

Algifen är kontraindicerat för barn under 18 år (se avsnitt 4.3).

Administreringssätt

För oral administrering.

För att minimera biverkningarna, rekommenderas att Algifen tas i samband med måltid. Det rekommenderas även att detta läkemedel tas tillsammans med ett fullt glas vatten.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- patienter som har haft överkänslighetsreaktioner (t.ex. bronkospasm, angioödem, astma, rinit eller urtikaria) i samband med intag av acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel);
- patienter som har eller tidigare har haft återkommande peptiskt sår/blödning (två eller flera tydliga fall av säkerställd sårbildning eller blödning);
- patienter som har eller tidigare har haft gastrointestinalt sår/preforation eller blödning, inklusive det som förknippats med intag av NSAID-läkemedel;
- patienter med blodkoagulationsstörningar;
- patienter med hjärnblödning eller annan aktiv blödning;
- patienter med svår leversvikt, svår njursvikt eller svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV) (se avsnitt 4.4);
- under de sista tre månaderna av en graviditet (se avsnitt 4.6);
- patienter under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Den här produkten är avsedd för korttidsbehandling och rekommenderas inte för längre behandling än 3 dagar.

Långvarig eller frekvent användning rekommenderas inte. Långvarig användning kan skada hälsan, om patienten inte står under medicinsk övervakning,

För att undvika risken för överdosering:

- Kombinera inte olika paracetamolinnehållande läkemedel eftersom risken för överdosering (se avsnitt 4.9) eller allvarliga biverkningar ökar (se avsnitt 4.5);
- Observera de maximala rekommenderade doserna (se avsnitt 4.2).

Paracetamol

Riskerna med överdosering av paracetamol är större hos patienter med icke-cirrotisk alkoholbetingad leversjukdom. Omedelbar medicinsk rådgivning bör sökas i händelse av överdosering, även om patienten mår bra, på grund av risken för fördröjd, allvarlig leverskada.

Vid akut feber eller tecken på sekundär infektion eller ihållande obehag bör läkare konsulteras.

Försiktighet rekommenderas när paracetamol administreras tillsammans med flukloxacillin på grund av den ökade risken för HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), i synnerhet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion, sepsis, malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), samt särskilt vid användning av maximala dygnsdoser av paracetamol. Noggrann övervakning, inklusive sökning efter 5-oxoprolin i urinen rekommenderas.

Ibuprofen

Biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.2 och gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan) och genom att patienter tar dosen tillsammans med mat (se avsnitt 4.2).

Trombotiska kardiovaskulära händelser

Ibuprofen

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2400 mg/ dygn), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Överlag tyder inte epidemiologiska studier på något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. ≤ 1200 mg/ dygn) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt (NYHA II-III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (2400 mg/ dygn) bör undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2400 mg/ dygn) krävs.

Fall av Kounis syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med Algifen. Kounis syndrom har definierats som kardiovaskulära symptom sekundärt till en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion och är förknippat med koronar artärkonstriktion som potentiellt kan leda till hjärtinfarkt.

Nedsatt leverfunktion

Paracetamol/ibuprofen

Intag av paracetamol i högre doser än de rekommenderade kan leda till hepatotoxicitet eller till och med leversvikt och dödsfall. Leverfunktionen hos patienter med nedsatt leverfunktion, som har haft leversjukdom, eller som behandlas under lång tid med ibuprofen eller paracetamol, ska övervakas med jämna mellanrum eftersom ibuprofen har rapporterats ha en mindre och övergående effekt på leverenzymerna.

Allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och i sällsynta fall hepatit med dödlig utgång, har rapporterats i samband med ibuprofen liksom med andra NSAID-läkemedel. Ibuprofenbehandlingen ska avbrytas om onormala levervärden kvarstår eller förvärras, eller kliniska tecken och symptom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, utslag, etc). De två aktiva substanserna har rapporterats orsaka hepatotoxicitet och även leversvikt, i synnerhet paracetamol.

Patienter som regelbundet konsumerar alkohol utöver rekommenderade mängder ska inte ta detta läkemedel.

Att ta en dos som motsvarar flera gånger den dagliga dosen på en gång kan orsaka allvarliga leverskador; medvetlöshet uppstår inte alltid. Det är dock nödvändigt att omedelbart uppsöka läkare på grund av risken för irreversibel leverskada (se avsnitt 4.9).

Följande riskfaktorer bör övervägas noga eftersom de kan sänka tröskeln för levertoxicitet för paracetamol. I dessa fall bör dosen justeras och den maximala dagliga dosen ska definitivt inte överskridas för dessa patienter (se avsnitt 4.2):

- leverinsufficiens (inklusive Gilberts syndrom),
- akut hepatit,
- njurinsufficiens,
- kronisk alkoholism,
- vuxna under 50 kg,
- glukos-6-fosfatdehydrogenasbrist,
- hemolytisk anemi,
- samtidig behandling med läkemedel som påverkar leverfunktionen,
- uttorkning
- kronisk undernäring, fasta (låga reserver av leverglutation).

Dosreduktion rekommenderas till patienter som visar tecken på försämrad leverfunktion. Behandlingen ska avbrytas hos de patienter som utvecklar svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol/ibuprofen

Det är minimal risk för paracetamoltoxicitet hos patienter med måttlig till svår njursvikt. För ibuprofenkomponenten i detta läkemedel ska dock försiktighet iaktas när behandling med ibuprofen initieras hos patienter med uttorkning. De två främsta metaboliterna av ibuprofen utsöndras huvudsakligen i urinen och nedsatt njurfunktion kan leda till att dessa ackumuleras. Relevansen av detta är okänd.

NSAID-läkemedel har rapporterats orsaka nefrotoxicitet i olika former: interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt. Försämrad njurfunktion efter användning av ibuprofen är vanligtvis reversibel. Hos patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, patienter som tar diuretika och ACE-hämmare och äldre krävs försiktighet eftersom användning av icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel kan leda till försämring av njurfunktionen. Dosen ska hållas så låg som möjligt och njurfunktionen ska övervakas hos dessa patienter.

Behandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Kombinerad användning av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister, antiinflammatoriska läkemedel och tiaziddiuretika

Samtidig användning av ACE-hämmande läkemedel (ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonist), antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel eller COX-2-hämmare) och tiaziddiuretika ökar risken för nedsatt njurfunktion. Detta omfattar användning i produkter med fast kombination som innehåller mer än en läkemedelssubstans. Kombinerad användning av dessa läkemedel ska åtföljas av ökad övervakning av serumkreatinin, i synnerhet vid insättningen av kombinationen. Försiktighet ska iaktas vid kombination av läkemedel från dessa tre klasser, i synnerhet hos äldre patienter eller patienter med befintlig nedsatt njurfunktion.

Äldre

Paracetamol/ibuprofen

Det krävs ingen justering av den rekommenderade doseringen för äldre patienter som kräver behandling med paracetamol. Försiktighet ska emellertid iaktas vid användning av ibuprofen, då det inte bör tas av vuxna över 65 års ålder utan hänsyn till komorbiditet och samtidig medicinering eftersom det finns ökad risk för biverkningar, i synnerhet hjärtsvikt, gastrointestinal ulceration och nedsatt njurfunktion.

Hematologiska effekter

Ibuprofen

Sällsynta fall av blod dyskrasi har rapporterats. Patienter som genomgår långtidsbehandling med ibuprofen ska genomgå regelbunden hematologisk övervakning.

Koagulationsrubbningar

Ibuprofen

Som andra NSAID-läkemedel kan ibuprofen hämma trombocyttaggregationen. Ibuprofen har visat sig förlänga blödningstiden (inom normalintervallet) hos friska personer. Denna förlängda blödningseffekt kan förvärras hos patienter med underliggande hemostatiska defekter. Läkemedel som innehåller ibuprofen ska därför användas med försiktighet hos patienter med medfödda eller förvärvade koagulationsrubbningar och de patienter som behandlas med antikoagulerande läkemedel.

Gastrointestinala händelser

Ibuprofen

Gastrointestinal blödning, ulceration och perforation, som kan vara fatala, har rapporterats vid behandling med alla typer av NSAID och har inträffat oavsett behandlingstid, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation vid behandling med NSAID-läkemedel ökar med dos och kan vara högre hos patienter med anamnes på ulkus, särskilt om det komplicerats av blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) samt hos äldre patienter. Dessa patienter bör börja behandling på lägsta möjliga dos.

Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter, liksom för patienter som kräver samtidig behandling med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för att få gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5).

Patienter med anamnes på gastrointestinala biverkningar, särskilt äldre patienter, ska informeras om att vara uppmärksamma på ovanliga symtom från buken (framförallt gastrointestinala blödningar), särskilt i början av behandlingen och att om sådana uppträder ta kontakt med sjukvården.

Försiktighet bör iakttas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulcerationer eller blödningar, såsom orala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

Produkter som innehåller ibuprofen ska användas med försiktighet och med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid hos patienter med anamnes av gastrointestinal blödning eller sår, eftersom deras tillstånd kan förvärras.

På grund av ibuprofeninnehållet ska detta läkemedel ges med försiktighet till patienter som har haft gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Chrons sjukdom) samt till patienter med porfyri och vattkoppor.

Behandling med det här läkemedlet ska avbrytas om patienten drabbas av gastrointestinal blödning eller ulceration.

Samtidig behandling med ibuprofen och andra NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-(COX-2)-hämmare ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter har en ökad risk att få biverkningar vid behandling med NSAID-läkemedel, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2).

Högt blodtryck

Ibuprofen

NSAID-läkemedel kan utlösa hypertoni eller förvärra befintlig hypertoni, och patienter som tar läkemedel mot hypertoni tillsammans med NSAID-läkemedel kan svara sämre på den

blodtryckssänkande behandlingen. Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av NSAID-läkemedel till patienter med hypertoni. Blodtrycket ska övervakas noggrant under initieringen av NSAID-behandlingen och regelbundet därefter.

Hjärtsvikt

Ibuprofen

Vätskeansamling och ödem har observerats hos vissa patienter som tar NSAID-läkemedel. Därför rekommenderas försiktighet för patienter med vätskeansamling eller hjärtsvikt.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR)

Ibuprofen

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive exfoliativ dermatit, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom (DRESSsyndrom), och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med användning av ibuprofen (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa reaktioner inträffade inom den första månaden.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska behandlingen med ibuprofen omedelbart upphöra och en alternativ behandling tas under övervägande (i tillämpliga fall).

Befintlig astma

Ibuprofen

Läkemedel som innehåller ibuprofen ska inte administreras till patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma och ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig astma.

Oftalmologiska biverkningar

Ibuprofen

Oftalmologiska biverkningar har observerats i samband med NSAID-läkemedel. Därför ska patienter som utvecklar synstörningar under behandlingen med läkemedel som innehåller ibuprofen genomgå en synundersökning.

Aseptisk meningit

Ibuprofen

Aseptisk meningit har endast i sällsynta fall rapporterats för produkter som innehåller ibuprofen, oftast men inte alltid hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andra bindvävssjukdomar.

Potentiell interferens med laboratorietester

Paracetamol

Vid användning av nuvarande analysystem orsakar inte paracetamol interferens med laboratorietester. Det finns emellertid vissa testmetoder där interferens kan förekomma enligt beskrivningen nedan:

Urintester

I terapeutiska doser kan paracetamol orsaka interferens vid fastställandet av 5-hydroxiindolättiksyra (5-HIA) och orsaka falskt positiva resultat. Falska fastställanden kan elimineras genom att patienten undviker att ta paracetamol några timmar före samt under insamling av urinprov.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuprofen

Algifen kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvärvade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Algifen administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Vid långvarig användning av analgetika kan huvudvärk utvecklas som inte får behandlas genom att öka dosen av detta läkemedel.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Ibuprofen

För att undvika försämring av sjukdom eller binjurebarksvikt bör patienter som har varit på långvarig kortikosteroidbehandling få sin behandling uttrappad långsamt, den ska inte avbrytas abrupt, när produkter som innehåller ibuprofen läggs till i behandlingsprogrammet.

Det finns vissa bevis för att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntes kan orsaka försämring av kvinnlig fertilitet genom en effekt på ägglossningen. Detta är reversibelt när läkemedlet sätts ut.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta läkemedel ska inte tas i kombination med andra läkemedel som innehåller paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyra, salicylater eller andra antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel) om inte läkare ordinerat detta.

Ibuprofen

Precis som med andra läkemedel som innehåller ibuprofen, ska följande kombinationer med Algifen undvikas:

Dikumarolgruppen: NSAID-läkemedel kan öka effekten hos antikoagulanter som warfarin. I experimentella studier förstärker ibuprofen effekten av warfarin, vilket påverkar blödningstiden. NSAID-läkemedel och dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP2C9.

Trombocytaggregationshämmande läkemedel: NSAID-läkemedel bör ej kombineras med tiklopidin p.g.a. additiv hämning av trombocytfunktionen (se nedan).

Metotrexat: NSAID hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och en viss metabolisk interaktion med minskad clearance av metotrexat som följd kan också förekomma. Därför ska man vid högdosbehandling med metotrexat alltid undvika förskrivning av NSAID-läkemedel (se nedan).

Acetylsalicylsyra: Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av den möjliga ökade risken för biverkningar.

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocytaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).

Hjärtglykosider: NSAID-läkemedel kan förvärra hjärtsvikt, minska den glomerulära filtrationen och öka plasmanivåerna av hjärtglykosider (t.ex. digoxin).

Mifepriston: En minskning av läkemedlets effekt kan teoretiskt uppstå på grund av de prostaglandinhämmande egenskaperna hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-läkemedel), inklusive acetylsalicylsyra. Begränsade data tyder på att samtidig administrering av NSAID-läkemedel samma dag som administreringen av prostaglandin inte har någon negativ inverkan på effekterna av mifepriston eller prostaglandin på cervixmognad eller uteruskontraktioner, och att det inte heller minskar den kliniska effekten vid medicinsk abort.

Sulfonureider: Det finns sällsynta rapporter om hypoglykemi hos patienter vid samtidig behandling med sulfonureidläkemedel och ibuprofen.

Följande kombinationer med Algifen kan kräva dosanpassning:

NSAID-läkemedel kan försämra effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande läkemedel. Diuretika kan också öka risken för nefrotoxicitet av NSAID-läkemedel.

NSAID-läkemedel kan minska utsöndringen av aminoglykosider. Barn: Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med ibuprofen och aminoglykosider.

Litium: Ibuprofen minskar litiums renala clearance vilket kan leda till en ökning av litiumnivåerna. Kombinationen ska undvikas såvida inte frekventa kontroller av litiumhalten i serum kan genomföras och eventuell reduktion av litiumdosen göras.

ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister och diuretika: Det finns en ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, hos patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerad patient och/eller äldre patient) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID-läkemedel, inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare. Kombinationen bör därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, speciellt äldre. Patienter bör vara tillräckligt hydrerade, och kontroll av njurfunktionen bör övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Betareceptorblockerare: NSAID-läkemedel motverkar den blodtryckssänkande effekten hos beta-adrenoceptorblockerande läkemedel.

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-läkemedel): SSRI- och NSAID-läkemedel medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från gastrointestinalkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt hänga samman med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin: Samtidig administrering av NSAID-läkemedel och ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen övervakas noggrant.

Kaptopril: Experimentella studier tyder på att ibuprofen hämmar kaptoprils effekt på natriumutsöndring.

Tiazider, tiazidbesläktade läkemedel och loopdiuretika: NSAID-läkemedel kan hämma den diuretiska effekten hos furosemid och bumetanid, möjligen genom hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den blodtryckssänkande effekten hos tiazider.

Takrolimus: Samtidig administrering av NSAID-läkemedel och takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling ska därför njurfunktionen övervakas noggrant.

Metotrexat: Risken för potentiell interaktion mellan NSAID-läkemedel och metotrexat bör också beaktas i samband med lågdosbehandling med metotrexat, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Vid kombinationsbehandling ska njurfunktionen övervakas. Försiktighet bör iakttas om både NSAID-läkemedel och metotrexat ges inom 24 timmar, då plasmahalten av metotrexat kan öka och resultera i ökad toxicitet (se ovan).

Kortikosteroider: Samtidig behandling ökar risken för gastrointestinal ulceration eller blödning.

Trombocythämmande läkemedel: Ökad risk för gastrointestinal blödning (se ovan).

CYP2C9-hämmare: Samtidig administrering av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) visades en ökning av S(+)-ibuprofens exponering med cirka 80–100 %.

Minskning av ibuprofendosen bör övervägas vid samtidig administrering av CYP2C9-hämmare, i synnerhet om höga doser av ibuprofen ges med antingen vorikonazol eller flukonazol.

Paracetamol

Paracetamol metaboliseras fullständigt i levern. Vissa metaboliter av paracetamol är hepatotoxiska, och samtidig administrering med potenta enzyminducerare (rifampicin, vissa antikonvulsiva medel, etc.) kan därför leda till hepatotoxiska reaktioner, särskilt när höga doser paracetamol används.

Vitamin K-antagonist: Förstärkning av effekten av vitamin K-antagonister (särskilt warfarin) kan förekomma, särskilt vid regelbundet intag av höga doser paracetamol. Effekten kan inträffa redan vid dagliga doser på 1,5-2 g under 5-7 dagar. I detta fall rekommenderas regelbunden övervakning av INR-värdena (International Normalized Ratio). Enstaka paracetamoldoser har ingen signifikant effekt på blödningstendensen.

Enzyminducerare och alkohol: Risken för levertoxicitet kan öka vid användning av enzyminducerare som barbiturater, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*) eller alkohol. Den maximala dygnsdosen bör absolut inte överskridas hos dessa patienter (se avsnitt 4.2, 4.4 och 4.9).

Probenecid: Probenecid kan minska paracetamolclearance med nästan hälften genom att hämma glukuronsyrakonjugering. Paracetamoldosen ska minskas hos patienter med samtidig behandling med probenecid.

Isoniazid: Isoniazid minskar clearance av paracetamol, vilket kan öka paracetamols plasmakoncentration genom att hämma metabolismen i levern. Hos vissa individer har dock induktion av metabolismen av paracetamol, vilket leder till bildning av toxiska metaboliter, observerats. Denna risk verkar vara störst kort efter avslutad isoniazidbehandling samt hos snabba acetylatorer av isoniazid om paracetamol tas sent i isoniaziddoseringsintervallet.

Propantelin, antidepressiva medel med antikolinerga egenskaper och narkotiska analgetika: De hämmar magsäckens tömning och därmed upptaget av paracetamol.

Metoklopramid och domperidon: Accelererad resorption av paracetamol i tunntarmen på grund av accelererad tömning av magsäcken.

Lamotrigin: Minskad biotillgänglighet av lamotrigin, med möjlig minskning av terapeutisk effekt, på grund av möjlig induktion av levermetabolism.

Flukloxacillin: Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med HAGMA (high anion gap metabolic acidosis), särskilt hos patienter med riskfaktorer. (se avsnitt 4.4.)

Interaktion med diagnostiska tester: Administrering av paracetamol kan störa bestämningen av urinsyranivåer i blodet med fosfovolframsyrametoden och bestämningen av blodsocker med glukosoxidas-peroxidasmetoden.

Hormonella preventivmedel/östrogener: Minskade plasmanivåer av paracetamol, med eventuellt minskad effekt på grund av induktion av metabolism.

Kloramfenikol: Paracetamol kan orsaka förstärkning av kloramfenikoltoxicitet genom att hämma levermetabolismen. Övervakning av kloramfenikolvärdena i plasma rekommenderas vid samtidig behandling med paracetamol och kloramfenikolinjektion.

Paracetamol/ibuprofen

Kolestyramin: Samtidig behandling med kolestyramin och ibuprofen resulterar i förlängd och minskad (25 %) absorption av ibuprofen. Dessutom kan kolestyramin minska absorptionen av paracetamol. När samtidig administrering av Algifen och kolestyramin krävs, bör Algifen tas minst 2 timmar före eller 4 timmar efter administrering av kolestyramin.

Zidovudin: Samtidig administrering av paracetamol och zidovudin kan resultera i neutropeni och hepatotoxicitet. Kronisk/frekvent användning av paracetamol hos patienter som behandlas med zidovudin bör undvikas. Om kontinuerlig användning av paracetamol och zidovudin krävs, bör vita blodkroppar och leverfunktion kontrolleras, särskilt hos undernärda patienter. Dessutom finns det tecken på en ökad risk för hemartros och hematom hos HIV(+) blödarsjuka patienter som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel hos människor under graviditet.

Ibuprofen

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha negativ inverkan på graviditeten och/eller den embryofetala utvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall, samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryofetal död. Dessutom har ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, rapporterats hos djur som behandlats med prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Algifen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Det kan inträffa en kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska ibuprofen därför användas endast om det anses absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller används under första och andra trimestern av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus arteriosus vid exponering för Algifen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Algifen ska utsättas om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla typer av prostaglandinsynteshämmare exponera:

- fostret för:
 - kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension).
 - nedsatt njurfunktion som kan leda till njursvikt och oligohydramnios.
- modern och det nyfödda barnet, vid graviditetens slut, för:
 - möjlig förlängning av blödnings tiden, en antiaggregerande effekt som kan uppstå även vid mycket låga doser.
 - hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är Algifen kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditeten (se avsnitt 4.3 och 5.3).

Paracetamol

En stor mängd data från gravida kvinnor indikerar varken risk för missbildningar, fostertoxicitet eller neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier av neurologisk utveckling hos barn som exponerats för paracetamol in utero visar icke-konklusiva resultat. Paracetamol kan användas under graviditeten om så är kliniskt motiverat men ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och så sällan som möjligt.

Amning

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjölken i små mängder (0,0008 % av moderns dos). Det finns inga kända skadliga effekter på spädbarn.

Paracetamol och dess metaboliter passerar över i modersmjölken, men vid terapeutiska doser av Algifen förväntas inga effekter hos barn som ammas. Algifen kan användas under amning.

Fertilitet

Användning av läkemedlet kan minska kvinnlig fertilitet och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårigheter att bli gravida eller genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av läkemedlet övervägas. När det gäller manlig fertilitet finns det otillräckliga kliniska data.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel, dåsigheit, trötthet och synstörningar är möjliga efter att ha tagit NSAID-läkemedel. Drabbade patienter bör inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar med detta läkemedel har inte påvisat andra biverkningar än dem av enbart ibuprofen eller paracetamol.

Tabellen nedan listar biverkningar från säkerhetsövervakningsdata från patienter som tar enbart ibuprofen eller enbart paracetamol i korttids- och långtidsanvändning.

Biverkningar som har associerats med enbart ibuprofen eller enbart paracetamol listas i tabellen nedan, efter organsystem och frekvens.

Följande konvention har använts för klassificering av biverkningar efter frekvens:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, neutropeni, hemolytisk anemi, agranulocytos, aplastisk anemi ¹
	Ingen känd frekvens	Anemi ¹
Immunsystemet	Mindre vanliga	Allergiska reaktioner ²
	Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner som kräver att behandlingen avbryts.. Symtomen kan inkludera svullnad i ansikte, tunga och svalg dyspné, takykardi, hypotension ²
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk chock ²
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Förvirring, depression och hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk och yrsel
	Sällsynta	Parestesi
	Mycket sällsynta	Aspetisk meningit ³ , optikusneurit och somnolens
Ögon	Mycket sällsynta	Synstörningar

Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Tinnitus och vertigo
Hjärtat	Vanliga	Ödem ⁴
	Mycket sällsynta	Hjärtsvikt
	Ingen känd frekvens	Kounis syndrom
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni ⁴
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Respiratorisk reaktivitet inkluderande: astma, förvärring av astma, bronkospasm och dyspné ²
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, kräkning, diarré, illamående, dyspepsi och obehag från buken ⁵
	Mindre vanliga	Peptiskt sår, gastrointestinal perforation eller gastrointestinal blödning, melena, hematemes ⁶ , munsår, förvärrad kolit och Crohns sjukdom ⁷ gastrit, pankreatit, flatulens och förstoppning
Lever och gallvägar	Sällsynta	Onormal leverfunktion, leversvikt, levernekros och gulsot ⁸
	Mycket sällsynta	Hepatotoxicitet ⁸
	Ingen känd frekvens	Hepatit ⁸
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Diverse hudutslag ²
	Sällsynta	Klåda, utbrott, angioödem, urtikaria
	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) (inklusive erythema multiforme, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys ²), purpura.
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsutlöst reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS syndrom). Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) Ljusöverkänslighets reaktioner.
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Steril pyuri (grumlig urin)
	Ingen känd frekvens	Nefropatier (interstitiell nefrit, tubulär nekros, nefrotiskt syndrom och akut och kronisk njursvikt) efter långvarig användning av höga doser ⁹
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Sjukdomskänsla
	Mycket sällsynta	Trötthet
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Sällsynta	Överdoser och berusning

Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas och onormala leverfunktionstest med paracetamol. Förhöjt blodkreatinin, förhöjt blodurea.
	Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet, förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin och ökat antal blodplättar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Första tecken är feber, halsont, ytliga munsår, influensaliknande symtom, svår utmattning, oförklarlig blödning och blåmärken och näsblödning.

²Överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Dessa kan bestå av a) icke-specifika allergiska reaktioner och anafylaxi, b) luftvägsaktivitet, t.ex. astma, förvärrad astma, bronkospasm eller dyspné, eller c) olika hudreaktioner, inklusive olika slags utslag, pruritus, urtikaria, purpura, angioödem och, mer sällan, exfolierings- och bullösa dermatoser (inklusive toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).

³Den patogena mekanismen för läkemedelsinducerad aseptisk meningit är inte helt klarlagd.

Tillgängliga data från NSAID-relaterade aseptiska meningiter pekar dock på en överkänslighetsreaktion (på grund av ett tidsmässigt förhållande till läkemedelsintag och symtomfrihet efter utsättning av läkemedel). Det är värt att notera att enstaka fall av aseptisk meningit under behandling med ibuprofen har observerats hos patienter med befintliga autoimmuna sjukdomar (såsom systemisk lupus erythematosus och blandad bindvävssjukdom), med symtom som: stel nacke, huvudvärk, illamående, kräkningar, feber eller desorientering (se avsnitt 4.4).

⁴Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen särskilt vid hög dos (2400 mg/ dygn) kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

⁵De flesta biverkningar som observeras är av gastrointestinal karaktär.

⁶Ibland fatala, särskilt hos äldre.

⁷Se avsnitt 4.4.

⁸Särskilt vid överdos av paracetamol (se avsnitt 4.9).

⁹Särskilt vid långtidsanvändning i samband med ökad serumurea och ödem.

Omfattar även papillär nekros.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom relaterade till överdosering av paracetamol:

Vid överdosering finns det en risk för akut levertoxicitet, särskilt hos äldre, små barn, i fall av lever- eller njurinsufficiens, kronisk alkoholism, kronisk undernäring, vid användning av enzyminducerare samt hos vuxna under 50 kg.

Patienter som får långtidsbehandling med karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, rifampicin, johannesört eller andra läkemedel som inducerar leverenzymerna har också en högre risk för överdosering.

Hepatotoxicitet inträffar ofta endast 24 till 48 timmar efter intag. En överdos kan vara dödlig. Vid överdosering ska läkare konsulteras omedelbart, även om symtom saknas.

Illamående, kräkningar, anorexi, blekhet och buksmärtor uppträder vanligtvis inom de första 24 timmarna. Betydande överdosering (från 10 g hos vuxna, motsvarande 20 tabletter) leder till akut levertoxicitet, med levercytolys, vilket leder till levercellsinsufficiens, metabol acidosis och encefalopati, vilket kan leda till koma och död. Ökade nivåer av levertransaminaser (ASAT, ALAT), laktatdehydrogenas och bilirubin har också observerats i samband med förlängd protrombintid (12 till 48 timmar efter administrering).

Akut njursvikt med akut tubulär nekros, starkt förknippat med ländsmärta, hematuri och proteinuri, kan utvecklas även utan allvarlig leverskada. Hjärtarytmi och pankreatit har rapporterats.

Tröskeln för levertoxicitet kan sänkas om de tidigare nämnda riskfaktorerna finns (intag av 5 g – motsvarande 10 tabletter).

Akut behandling:

- omedelbar sjukhusvistelse, även i frånvaro av tydliga tidiga symtom. Symtomen kan vara begränsade till illamående eller kräkningar och kanske inte återspeglar svårighetsgraden av överdoseringen eller risken för organskador;
- blodprov, för att bestämma den initiala plasmakoncentrationen av paracetamol;
- administrering av antidoten N-acetylcystein, intravenöst eller oralt, om möjligt, inom 8 timmar efter intag;
- administrering av aktivt kol, om möjligt, inom en timme efter intag;
- symptomatisk behandling.

Patienter som uppvisar kvarstående allvarlig levernedsättning efter 24 timmar från intag ska behandlas i enlighet med fastställda riktlinjer.

Symtom relaterade till överdosering av ibuprofen

Hos barn kan intag av mer än 400 mg/kg av ibuprofen orsaka symptom. Hos vuxna är sambandet mellan dos och effekt mindre entydigt. Halveringstiden vid överdos är 1,5–3 timmar.

De flesta patienter som har intagit kliniskt betydelsefulla mängder av NSAID-läkemedel kommer inte att utveckla mer än illamående, kräkningar, epigastrisk smärta, eller diarré i mer sällsynta fall.

Tinnitus, huvudvärk och gastrointestinal blödning kan också förekomma. Vid mer allvarlig förgiftning uppträder toxicitet i det centrala nervsystemet i form av dåsigheit, i vissa fall excitation och desorientering eller koma. Ibland kan patienterna även drabbas av krampanfall. Vid allvarlig förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma och protrombintiden/INR kan förlängas, förmodligen på grund av interferens med effekterna av cirkulerande koagulationsfaktorer. Akut njursvikt och leverskada kan förekomma vid samtidig dehydrering. Försämring av astma kan förekomma hos astmatiker.

Behandling

Behandlingen ska vara symptomatisk och stödjande och omfatta bibehållandet av fria luftvägar samt övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken. Oral administrering av aktivt kol ska övervägas inom 1 timme om en potentiellt toxisk mängd har intagits. Frekventa eller långvariga kramper ska behandlas intravenöst med diazepam eller lorazepam. Bronkodilatorer ska ges vid astma.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paracetamol, kombinationer exkl. neuroleptika
ATC-kod: N02BE51

Verkningsmekanism

De farmakologiska egenskaperna för ibuprofen och paracetamol skiljer sig åt beträffande verkningsställe och verkningsätt. Dessa kompletterande verkningsätt är synergistiska vilket resulterar i större smärtlindring och febernedsättning än som enskilda substanser.

Fastän den exakta platsen och mekanismen för den smärtstillande effekten av paracetamol inte är klart definierade, verkar det som om den framkallar smärtlindring genom höjning av smärttröskeln. Den potentiella mekanismen kan omfatta hämning av kväveoxidvägen medierat av ett flertal neurotransmittorreceptorer, inklusive N-metyl-D-aspartat och substans P.

Ibuprofen är ett propionsyraderivat med analgetisk, antiinflammatorisk och antipyretisk aktivitet. Läkemedlets terapeutiska effekter som NSAID-läkemedel resulterar från dess hämmande effekt på enzymet cyclooxygenas, vilket leder till minskning av prostaglandinsyntesen.

Farmakodynamisk effekt

Ibuprofens febernedsättande effekt uppkommer av den centrala hämningen av prostaglandiner i hypothalamus. Ibuprofen hämmar reversibelt trombocyttaggregering. Hos människor minskar ibuprofen inflammatorisk smärta, svullnader och feber.

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de doseras tillsammans. Vissa farmakodynamiska studier har visat att en minskad effekt av acetylsalicylsyra på tromboxanbildning och trombocyttaggregation förekom när enkeldoser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering av acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg). Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen klinisk relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg som kombinationsprodukt har undersökts i studier av akut och kronisk smärta.

I en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie ingick 735 patienter med postoperativ tandsmärta med ½, 1 eller 2 tabletter av kombinationsprodukten, paracetamol eller ibuprofen i monoterapi, eller placebo.

- Effekten av en engångsdos bedömdes med SPRID 0-8 (skillnad i summan av smärtlindring och smärtintensitet från 0 till 8 timmar). Resultaten visar att en engångsdos på 1 tablett av kombinationen var effektivare än placebo, 500 och 1000 mg paracetamol ($p < 0,0001$) och 200 mg ibuprofen ($p = 0,0001$). På samma sätt var en engångsdos på 2 tabletter av kombinationen effektivare än placebo, 1000 mg paracetamol ($p < 0,0001$) och 400 mg ibuprofen ($p = 0,0221$). En tablett av kombinationsprodukten var effektivare än ½ tablett ($p = 0,0189$), men skilde sig inte signifikant från 2 tabletter av kombinationsprodukten.
- Effekten av flera doser av kombinationsprodukten (med minst 8 timmars mellanrum) bedömdes som "antalet slutförda 24 timmarsperioder med ≤ 1 räddningsmedicin" (0, 1, 2, 3 perioder) 72 timmar efter operationen, med patienternas välbefinnande på minst "bra". Resultaten visar att flera doser av kombinationsprodukten (½, 1 och 2 tabletter) var effektivare än placebo (alla $p < 0,0001$).

I en randomiserad, dubbelblind aktivkontrollerad klinisk studie ingick 892 patienter med kronisk knäsmärta vilka behandlades med 1 eller 2 tabletter av kombinationsprodukten, eller 1000 mg paracetamol eller 400 mg ibuprofen i monoterapi i 13 veckor (TID).

- Kortvarig effekt bedömdes med WOMAC subskala för smärta (0-100 mm VAS) vid dag 10. Resultaten visar att två tabletter (inte 1 tablett) av kombinationen var effektivare än 1000 mg paracetamol (-5,3 [-8,5, -2,1]. $p = 0,0012$), men två tabletter skilde sig inte signifikant från 400 mg ibuprofen.
 - Långtidseffekt bedömdes vid vecka 13 som hur nöjda patienterna var med studieläkemedlet (5-punkts Likert; 1= utmärkt, 5= oacceptabel).
- Resultaten visar att på lång sikt var patienterna mer nöjda med kombinationen (1 och 2 tabletter)

jämfört med 1000 mg paracetamol (-0,28 [-0,51, -0,05], $p=0,0152$ respektive -0,43 [-0,66, -0,20], $p=0,0002$, men inte jämfört med 400 mg ibuprofen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Både paracetamol och ibuprofen absorberas snabbt i mag-tarmkanalen och maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 10 till 60 minuter efter oral administration.

Hastigheten och absorptionen av både paracetamol och ibuprofen från kombinationsprodukten är något fördröjd efter administrering i samband med måltid.

Distribution

Som alla läkemedel som innehåller paracetamol, distribueras produkten i de flesta kroppsvävnader. Ibuprofen är i hög grad bundet (90-99 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras i hög utsträckning i levern och utsöndras i urinen, huvudsakligen som inaktiv glukuronid och sulfatkonjugat. Mindre än 5 % utsöndras oförändrat. Metaboliterna hos paracetamol omfattar en mindre hydroxylerad mellanprodukt med hepatotoxisk aktivitet. Denna aktiva mellanprodukt avgiftas genom konjugering med glutation, men kan vid överdosering av paracetamol ansamlas och orsaka allvarlig och irreversibel leverskada om tillståndet inte behandlas. Paracetamol metaboliseras annorlunda av för tidigt födda barn, nyfödda och småbarn i jämförelse med vuxna, sulfatkonjugatet är mest dominerande.

Ibuprofen metaboliseras i stor utsträckning i levern till inaktiva metaboliter, huvudsakligen genom glukuronidering.

Metaboliseringsvägarna hos paracetamol och ibuprofen är tydligt avgränsade och det ska inte ske någon läkemedelsinteraktion där metabolismen hos det ena läkemedlet påverkar metabolismen hos det andra. En formell studie där man använde humana leverenzymen för att undersöka en sådan möjlighet visade ingen potentiell läkemedelsinteraktion på metaboliseringsvägarna.

I en annan studie utvärderades ibuprofens effekt på den oxidativa metabolismen hos paracetamol hos friska frivilliga i fastande tillstånd. Studieresultaten visade att ibuprofen inte påverkade mängden paracetamol som genomgick oxidativ metabolism, eftersom mängden paracetamol och dess metaboliter (glutation-, mercapturat-, cystein-, glukuronid- och sulfatparacetamol) var liknande när paracetamol administrerats ensamt eller vid samtidig administrering av ibuprofen (som den fasta kombinationen Algifen). Denna studie visar att paracetamols hepatotoxiska metabolit NAPQI inte medför några ytterligare risker för levertoxicitet vid samtidig administrering av paracetamol och ibuprofen.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av paracetamol varierar från cirka 1 till 3 timmar.

Både de inaktiva metaboliterna och en liten mängd oförändrat ibuprofen utsöndras snabbt och fullständigt via njurarna, och 95 % av den administrerade dosen elimineras i urinen inom fyra timmar efter intaget. Halveringstiden för eliminering av ibuprofen är cirka 2 timmar.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

En särskild studie som undersökte paracetamols eventuella effekter på ibuprofens plasmaclearance, och tvärtom, visade inga läkemedelsinteraktioner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ibuprofen

Subkronisk och kronisk toxicitet av ibuprofen i djurförsök observerades främst som skador och sårbildning i mag-tarmkanalen. In vitro- och in vivo-studier gav inga kliniskt relevanta bevis på mutagen potential hos ibuprofen. I studier på råttor och möss hittades inga tecken på karcinogena effekter av ibuprofen. Ibuprofen hämnade ägglossning hos kaniner samt orsakade störning av implantation hos olika djurarter (kanin, råtta, mus). Experimentella studier har visat att ibuprofen

passerar placenta. I doser toxiska för modern observerades en ökad incidens av missbildningar (ventrikulära septaldefekter).

Paracetamol

Paracetamol i levertoxiska doser visade genotoxisk och karcinogen potential (lever- och blåstumörer) hos möss och råttor. Det anses dock att denna genotoxiska och karcinogena potential är relaterad till förändringar i metabolismen av paracetamol vid höga doser/koncentrationer och utgör ingen risk vid klinisk användning.

Gängse studier med de för närvarande accepterade metoderna för att utvärdera reproduktionstoxiska effekter och effekter på utveckling är inte tillgängliga.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Povidon (E1201)
Mikrokristallin cellulosa
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tabletthölje:

Polyvinylalkohol
Makrogol
Talk (E553b)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år.
Burk: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinliga vita blister av PVC/PVDC-Al.
Förpackningsstorlekar: 3, 6, 8, 9, 10, 12, 16, 18 eller 30 filmdragerade tabletter.

Ogenomskinliga vita perforerade endosblister av PVC/PVDC-Al för sjukhusbruk:
Förpackningsstorlekar: 90x1, 120x1, 180x1, 200x1 eller 240x1 filmdragerade tabletter.

Ogenomskinlig vit HDPE-burk med LDPP-förslutning och en integrerad kiselgel-torkmedelskapsel.
Förpackningsstorlekar: 30 filmdragerade tabletter.
Burk med 120 filmdragerade tabletter finns tillgängliga för sjukhusbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoires SMB SA
Rue de la Pastorale 26-28
1080 Bryssel
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59199

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-05

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se