

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paracetamol/Ibuprofen Vale 10 mg/ml + 3 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg paracetamol och ibuprofennatriumdihydrat motsvarande 3 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 35 mg per 100 ml (0,35 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar, med pH 6,3–7,3 och osmolaritet 285–320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paracetamol/Ibuprofen Vale är avsett för vuxna för kortvarig symtomatisk behandling av akut, måttlig smärta, där intravenös administrering anses vara kliniskt nödvändig och/eller om andra administreringssätt inte är möjliga.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Endast för intravenös administrering och kortvarig användning i högst två dagar. Biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna som väger >50 kg

Administrera en injektionsflaska (100 ml) Paracetamol/Ibuprofen Vale som en 15-minutersinfusion var sjätte timme vid behov. Överskrid inte en total daglig dos på fyra injektionsflaskor (400 ml), vilket motsvarar 4 000 mg (4 g) paracetamol och 1 200 mg ibuprofen.

Vuxna som väger ≤50 kg

Dosen till vuxna som väger 50 kg eller mindre ska beräknas efter vikt, vid en dos på 1,5 ml/kg, och ges som en 15-minutersinfusion var sjätte timme vid behov. Detta överensstämmer med en högsta engångsdos på 75 ml (kassera återstående läkemedel i injektionsflaskan) och en total daglig dos på 3 000 mg (3 g) paracetamol och 900 mg ibuprofen.

Pediatrisk population

Paracetamol/Ibuprofen Vale är kontraindicerat för patienter under 18 år (se avsnitt 4.3).

Särskilda populationer

Äldre

Försiktighet ska iaktas vid valet av dos till äldre patienter och vanligtvis inledas i det lägre dosintervallet. Detta med tanke på den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Äldre löper ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om NSAID-behandling anses nödvändig ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga behandlingstid. Behandlingen ska följas upp regelbundet och sättas ut om ingen positiv effekt ses eller vid överkänslighet. Vid NSAID-behandling ska patienten övervakas regelbundet med avseende på gastrointestinal blödning.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Doseringen ska fastställas individuellt. Startdosen ska reduceras till patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion. Lägsta möjliga dos ska eftersträvas och användas under kortast möjliga tid för att behandla symtomen. Njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Användning av paracetamol i högre doser än de rekommenderade kan leda till levertoxicitet eller till och med leversvikt och dödsfall. Till patienter med ytterligare riskfaktorer för hepatotoxicitet, som hepatocellulär svikt, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga glutationsreserver i levern) eller dehydrering ska en total daglig dos på 3 000 mg (3 g) paracetamol inte överskridas.

Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3). Patienter med symtom och/eller tecken som tyder på nedsatt leverfunktion eller med onormala levervärden ska kontrolleras för risken att utveckla en allvarligare leverreaktion när de behandlas med ibuprofen. Om detta inträffar ska Paracetamol/Ibuprofen Vale sättas ut.. Behandlingen med Paracetamol/Ibuprofen Vale ska sättas ut om kliniska tecken och symtom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, utslag osv.).

Administreringssätt

Paracetamol/Ibuprofen Vale ska ges som en intravenös infusion under 15 minuter.

Dra upp lösningen ur injektionsflaskan med en 0,8 mm kanyl (21 gauge) och perforera proppen lodrätt på det markerade stället.

Till patienter som väger mindre än 50 kg för vilka en hel injektionsflaska (100 ml) inte går åt ska den korrekta mängden infunderas och återstående lösning kasseras (se även avsnitt 6.6).

Som för alla infusionsvätskor i injektionsflaska av glas är det viktigt att tänka på att det är nödvändigt med noggrann övervakning, särskilt i slutet av infusionen, oavsett administreringsväg. Övervakning i slutet av infusionen är särskilt viktigt vid infusion via central venkateter för att undvika luftembolism.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat:

- hos patienter med känd överkänslighet mot paracetamol, ibuprofen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV)
- hos patienter med aktiv alkoholism eftersom överdrivet kroniskt intag av alkohol kan öka benägenheten för levertoxicitet (på grund av paracetamolinnehållet)
- hos patienter som har fått astma, urtikaria eller allergiska reaktioner efter att ha tagit acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat
- hos patienter med en anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till tidigare användning av NSAID-preparat
- hos patienter med aktivt eller anamnes med återkommande peptisk ulceration/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- hos patienter med svår lever- eller njursvikt (se avsnitt 4.4).
- hos patienter med cerebrovaskulär blödning eller annan aktiv blödning
- hos patienter med blodkoagulationsrubbningar och tillstånd med ökad blödningstendens
- hos patienter med svår dehydrering (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag)
- under den tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6)
- hos patienter under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. Detta läkemedel är avsett för kortvarig användning och rekommenderas inte för användning i mer än 2 dagar.

Användning av Paracetamol/Ibuprofen Vale samtidigt med NSAID-preparat, inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare, ska undvikas.

Undvik risken för en överdos genom att

- kontrollera att andra läkemedel inte innehåller paracetamol
- observera högsta rekommenderade dos (se avsnitt 4.2).

Trombotiska kardiovaskulära händelser

Kliniska studier talar för att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier tyder generellt sett inte på något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. 1 200 mg/dag) 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 (2 400 mg/dag) ska undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Nedsatt leverfunktion

Användning av paracetamol i högre doser än de rekommenderade kan leda till levertoxicitet eller till och med leversvikt och dödsfall. Leverfunktionen hos patienter med nedsatt leverfunktion, anamnes på leversjukdom eller som står på långtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol ska övervakas med jämna mellanrum, eftersom ibuprofen har rapporterats ha en mindre och övergående påverkan på leverenzymerna. Dossänkning rekommenderas till patienter som visar tecken på försämrad leverfunktion. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

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

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol kan användas utan dosjustering till patienter med kronisk njursjukdom. Risken för paracetamoltoxicitet hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion är minimal. Vad gäller ibuprofeninnehållet i detta läkemedel ska försiktighet dock iakttas när behandling med ibuprofen påbörjas hos patienter med dehydrering. De två huvudsakliga metaboliterna av ibuprofen utsöndras huvudsakligen i urinen och nedsatt njurfunktion kan leda till att dessa ackumuleras. Betydelsen av detta är okänd. Användning av NSAID-preparat har rapporterats leda till njurtoxicitet i olika former: interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt. Nedsatt njurfunktion orsakad av ibuprofen är vanligen reversibel. För patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, patienter som tar diuretika och ACE-hämmare samt för äldre krävs försiktighet, eftersom behandling med NSAID-preparat kan leda till försämring av njurfunktionen. Hos dessa patienter ska lägsta möjliga dos eftersträvas och njurfunktionen ska övervakas. 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 eller COX-2-hämmare) och tiaziddiuretika ökar risken för nedsatt njurfunktion. Detta omfattar användning av läkemedel med fast kombination som innehåller mer än en läkemedelssubstans. Kombinerad användning av dessa läkemedel ska åtföljas av ökad övervakning av serumkreatinin, särskilt vid insättningen av kombinationen. Försiktighet ska iakttas vid kombination av läkemedel från dessa tre klasser, i synnerhet hos äldre patienter eller patienter med befintlig nedsatt njurfunktion.

Äldre

Det krävs ingen sänkning av den rekommenderade dosen. Försiktighet ska emellertid iakttas 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

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

Anafylaktoida reaktioner

Som normal praxis i samband med intravenös infusion rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt i början av infusionen för att upptäcka eventuell anafylaktisk reaktion orsakad av den aktiva substansen eller hjälpämnen.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) ses väldigt sällan. Vid första tecken på överkänslighetsreaktion efter administrering av Paracetamol/Ibuprofen Vale ska behandlingen avbrytas och symtomatisk behandling inledas. Medicinskt nödvändiga åtgärder i enlighet med symtomen måste inledas av en specialist.

Koagulationsrubbningar

Som andra NSAID-preparat kan ibuprofen hämma trombocytaggregationen. 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 intrinsiska koagulationsrubbningar och de patienter som genomgår antikoagulationsbehandling. Patienter med koagulationsrubbningar eller de som genomgår kirurgi ska övervakas. Särskild medicinsk försiktighet krävs vid användning hos patienter omedelbart efter genomgång av större kirurgiska ingrepp.

Gastrointestinala händelser

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan ha dödlig utgång, har rapporterats för samtliga NSAID-preparat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare anamnes på allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det kompliceras med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3), och hos äldre. Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos till dessa patienter.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter samt för patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5). Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinal blödning), i synnerhet i inledningen av behandlingen.

Försiktighet uppmanas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, till exempel perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

På grund av ibuprofeninnehållet ska Paracetamol/Ibuprofen Vale ges med försiktighet till patienter med en anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) samt till patienter med porfyri.

Äldre patienter har en ökad frekvens av biverkningar vid användning av NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2).

Behandlingen med detta läkemedel ska avbrytas om det finns tecken på gastrointestinal blödning eller ulceration.

Hypertoni

NSAID-preparat kan utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni, och patienter som tar läkemedel mot hypertoni tillsammans med NSAID-preparat kan svara sämre på behandlingen mot hypertoni. Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av NSAID-preparat till patienter med hypertoni. Blodtrycket ska kontrolleras noggrant under inledningen av NSAID-behandlingen och med regelbundna intervall därefter.

Hjärtsvikt

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

Svåra hudreaktioner

NSAID-preparat kan i mycket sällsynta fall orsaka allvarliga hudreaktioner som exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan ha dödlig utgång och inträffa utan varningssymtom. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats för ibuprofeninnehållande läkemedel. Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och rådfråga läkare vid första tecknet på hudutslag eller andra tecken på överkänslighet.

I mycket sällsynta fall kan varicella orsaka allvarliga infektionskomplikationer i hud och mjukvävnad. Hittills har man inte kunnat utesluta att NSAID-preparat kan spela en roll i att förvärra dessa infektioner. Därför rekommenderas det att undvika användning av Paracetamol/Ibuprofen Vale vid fall av varicella.

Befintlig astma

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

Ögonbiverkningar

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

Aseptisk meningit

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

Potentiell interferens med laboratorietester

Vid användning av befintliga analyssystem orsakar inte paracetamol interferens med laboratorietester. Det finns dock vissa testmetoder där interferens kan förekomma enligt beskrivningen nedan:

Urintester

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

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Paracetamol/Ibuprofen Vale kan maskera symtom på infektion, vilket kan leda till fördröjd start av lämplig behandling och därigenom förvärra infektionens förlopp. Detta har observerats vid samhällsförvärdad bakteriell pneumoni och bakteriella komplikationer till varicella. När Paracetamol/Ibuprofen Vale ges som febernedsättande eller smärtstillande vid infektion rekommenderas övervakning av infektionen. Vid behandling inom öppenvården ska patienten kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Långvarig användning av analgetika

Efter långtidsanvändning av analgetika kan huvudvärk förekomma, vilket inte ska behandlas med ökad dos av läkemedlet.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Vissa belägg tyder på att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom att påverka ägglossningen. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättning av dessa typer av läkemedel.

Ibuprofen ska endast användas efter noggrann bedömning av nyttan och risken hos patienter med medfödda rubbningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermitterent porfyri).

Vid samtidig alkoholkonsumtion och användning av NSAID-preparat kan aktiva substansrelaterade biverkningar, i synnerhet de som rör magtarmkanalen eller centrala nervsystemet öka.

Försiktighet krävs hos patienter med vissa tillstånd, som kan förvärras:

- Hos patienter som reagerar allergiskt på andra substanser, eftersom ökad risk för överkänslighetsreaktioner även föreligger vid användning av detta läkemedel.
- Hos patienter som har hösnuva, näspolyper eller kroniskt obstruktiva lungsjukdomar, eftersom ökad risk för en allergisk reaktion föreligger. Dessa kan visa sig som astmaanfall (så kallad analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.

Detta läkemedel innehåller 35,06 mg natrium per 100 ml injektionsflaska, motsvarande 1,75 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

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 med andra antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), såvida inte läkaren har ordinerat detta.

Ibuprofen:

Som med andra ibuprofeninnehållande läkemedel ska följande kombinationer med Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma undvikas:

- *Dikumarolgruppen:* NSAID-preparat kan öka effekten av antikoagulantia såsom warfarin. Experimentella studier visar att ibuprofen förstärker effekten av warfarin på blödningstiden. NSAID-preparat och dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP2C9.
- *Trombocythämmande medel:* NSAID-preparat ska inte kombineras med trombocythämmande medel såsom tiklopidin på grund av additiv hämmande effekt av trombocytfunktionen (se nedan).
- *Metotrexat:* NSAID-preparat hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och som ett resultat av detta kan viss metabolisk interaktion med minskat clearance av metotrexat också förekomma. Risken för potentiell interaktion mellan ett NSAID-preparat och metotrexat ska också beaktas i samband med lågdosbehandling med metotrexat, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling ges ska njurfunktionen alltid övervakas. Försiktighet ska iakttas om både ett NSAID-preparat och metotrexat ges inom 24 timmar, eftersom plasmanivåerna av metotrexat kan öka och leda till ökad toxicitet. Vid högdosbehandling med metotrexat ska förskrivning av NSAID-preparat därför alltid undvikas.
- *Acetylsalicylsyra:* Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av risken för ökade biverkningar. Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges 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 kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).
- *Litium:* Ibuprofen minskar renalt clearance av litium, vilket gör att serumnivåerna av litium kan öka. Denna kombination ska undvikas om inte täta kontroller av serumlitium kan utföras och eventuell minskning av litiumdosen kan göras.
- *Hjärtglykosider:* NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska glomerulär filtration och öka plasmanivåerna av hjärtglykosider (t.ex. digoxin).
- *Mifepriston:* En sänkning av läkemedlets effekt kan teoretiskt sett förekomma på grund av antiprostaglandin-egenskaper hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra. Begränsad erfarenhet tyder på att administrering av NSAID-preparat samma dag som prostaglandin administreras inte negativt påverkar effekten av mifepriston eller prostaglandin på cervixmognad eller uterinkontraktilitet, inte heller påverkas den kliniska effekten vid medicinsk abort.
- *ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister:* Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrade och/eller äldre patienter) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare. Kombinationen ska därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt äldre. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).
- *Betablockerare:* NSAID-preparat motverkar den antihypertensiva effekten av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel.
- *Sulfonureider:* Det finns enstaka rapporter om hypoglykemi hos patienter som behandlats med både sulfonureider och ibuprofen.

- *Zidovudin*: Det finns belägg för ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva patienter med hemofili som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.
- *Kinolonantibiotika*: djurdata visar på att NSAID-preparat kan öka risken för kramper förknippade med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner kan löpa ökad risk för att utveckla kramper.
- *Tiazider, tiazidbesläktade preparat och loop-diuretika*: NSAID-preparat kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider.
- *Kaliumsparande diuretika*: Samtidig användning kan leda till hyperkalemi.
- *Aminoglykosider*: NSAID-preparat kan minska utsöndringen av aminoglykosider.
- *Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI)*: SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från magtarmkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismerna kan eventuellt vara förknippade med ett minskat upptag av serotonin i trombocyterna (se avsnitt 4.4).
- *Ciklosporin*: Administrering av NSAID-preparat samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.
- *Kaptopril*: Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar effekten av kaptopril på natriumutsöndringen.
- *Takrolimus*: Administrering av NSAID-preparat samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyklin i njuren. Vid kombinationsbehandling ska därför njurfunktionen följas noggrant.
- *Kortikosteroider*: Samtidig behandling ger ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning.
- *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) har en ökad exponering för (+)-S-ibuprofen visats med ungefär 80 till 100 %. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, särskilt om högdos-ibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.
- *Fenytoin*: Plasmanivåerna av fenytoin kan öka vid samtidig behandling med ibuprofen, varför risken för toxicitet kan öka.
- *Probenecid och sulfinpyrazon*: Läkemedel som innehåller probenecid eller sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.
- Växtbaserat läkemedel: Ginkgo biloba kan öka blödningsrisken med NSAID-preparat.

Paracetamol:

- Probenecid hämmar bindningen av paracetamol till glukuronsyra, vilket leder till ungefär en halvering av clearance för paracetamol. Dosen paracetamol ska sänkas hos patienter som samtidigt tar probenecid.
- Enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital och karbamazepin) minskade plasma-AUC för paracetamol till ungefär 60 % i farmakokinetiska studier. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom är risken för leverskada förmodligen större vid behandling med högsta rekommenderade dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.
- Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och vice versa, vilket kan öka toxiciteten för båda.

- Antikoagulantia (warfarin): Doseringen kan behöva reduceras om paracetamol och antikoagulantia tas under en längre tid.
- Svår levertoxicitet har rapporterats vid terapeutiska doser eller måttliga överdoser av paracetamol hos patienter som får isoniazid ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för tuberkulos.
- Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för kloramfenikol. Övervakning av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion.
- Etylalkohol förstärker paracetamoltoxiciteten, möjligen genom inducering av hepatisk produktion av paracetamolderiverade hepatotoxiska substanser
- Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4.)

Effekter på laborietester

Intag av paracetamol kan påverka tester för urinsyra vid användning av fosfovolframsyra och blodglukosprover vid användning av glukos-oxidas-peroxidas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel under graviditet hos människa. På grund av ibuprofen-komponenten är Paracetamol/Ibuprofen Vale kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se nedan).

För ibuprofen

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha negativ inverkan på graviditeten och/eller den embryonala/fosterutvecklingen. 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 embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som behandlats med prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan användning av Paracetamol/Ibuprofen Vale orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Dessutom har det förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav i de flesta försvann efter avslutad behandling. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska Paracetamol/Ibuprofen Vale därför endast användas om det anses absolut nödvändigt. Om Paracetamol/Ibuprofen Vale används av en kvinna som önskar bli gravid, eller används under den första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och slutning av ductus vid exponering för

Paracetamol/Ibuprofen Vale under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Paracetamol/Ibuprofen Vale ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion (se ovan)

Modern och det nyfödda barnet kan, vid graviditetens slut, exponeras för:

- möjlig förlängning av blödningstiden, en aggregationshämmande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.3 och 5.3).

För paracetamol

En betydande mängd data från gravida kvinnor som använder paracetamol indikerar varken missbildningar eller fetal/neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier på neurologisk utveckling hos barn exponerade för paracetamol in utero visar ofullständiga resultat. Paracetamol kan användas under graviditeten om så är kliniskt motiverat, men ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men inte i en kliniskt signifikant mängd, och tillgängliga publicerade data kontraindicerar inte amning så länge som den rekommenderade dosen inte överskrids.

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjolk i mycket små mängder. Med terapeutiska doser under korttidsbehandling verkar risk för påverkan på barnet osannolik.

Mot bakgrund av ovanstående bevis är det inte nödvändigt att avbryta amningen för korttidsbehandling i rekommenderad dos av detta läkemedel.

Fertilitet

Användning av detta läkemedel kan försämra fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av läkemedlet övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, sömnhet, trötthet och synrubbningar är möjliga efter intag av NSAID-preparat. Patienter som påverkas ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar med Paracetamol/Ibuprofen Vale och paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmdragerade tabletter har inte visat andra biverkningar än biverkningarna av enbart paracetamol eller enbart ibuprofen.

Biverkningarna nedan anges enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och absolut 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).

Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta: Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) som sammanfaller med användning av NSAID-preparat har beskrivits.
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: Sänkt hemoglobin- och hematokritnivå. Även om ett orsakssamband inte har etablerats har blödningsepisoder (t.ex. epistaxis, menorragi) rapporterats under behandling med detta läkemedel. Mycket sällsynta: Hematopoetiska störningar (agranulocytos, anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni och trombocytopeni med eller utan purpura) har rapporterats efter användning av ibuprofen, utan att ha ett klart orsakssamband till detta läkemedel.
Immunsystemet	Mycket sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag och korsöverkänslighet med sympatomimetika har rapporterats. Mindre vanliga: Andra allergiska reaktioner har också rapporterats, även om orsakssamband inte har fastställts: serumsjuka, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönlein-vaskulit och angioödem.
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta: Metabola biverkningar har omfattat hypokalemi. Mindre vanliga: Gynekomasti, hypoglykemisk reaktion. Ingen känd frekvens: Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Yrsel, huvudvärk, nervositet. Mindre vanliga: Depression, sömnlöshet, förvirring, emotionell labilitet, somnolens, aseptisk meningit med feber och koma. Sällsynta: Parestesier, hallucinationer, onormala drömmar. Mycket sällsynta: Paradoxal stimulering, optisk neurit, psykomotorisk nedsättning, extrapyramidala effekter, tremor och konvulsioner.
Ögon	Mindre vanliga: Amblyopi (dimsyn och/eller försämrad syn, skotom och/eller förändringar i färgseendet) har förekommit men är oftast reversibelt om behandlingen avbryts. Patienter med

	ögonbesvär ska få en ögonundersökning som inkluderar central synförmåga.
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta: Yrsel Vanliga: Tinnitus (för läkemedel som innehåller ibuprofen).
Hjärtat	Vanliga: Ödem, vätskeretention (vätskeretention vanligtvis reversibelt om behandlingen avbryts). Mycket sällsynta: Hjärtklappning, takykardi, arytmier och andra oregelbundna hjärtrytmmer har rapporterats. Hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: Förtjockning av luftvägsssekret. Hos barn som har genomgått tonsillektomi har stridor rapporterats. Hypoxemi har rapporterats. Mycket sällsynta: Respiratorisk reaktivitet, inklusive astma, försämring av astma, bronkospasm och dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående, magbesvär och kräkningar, gasbildning, förstoppning, mindre blodförlust från magtarmkanalen som kan leda till anemi i enstaka fall. Mindre vanliga: Peptiskt/gastrointestinalt ulcus, perforation eller gastrointestinal blödning, med symtom på melena, hematemes, ibland med dödlig utgång, särskilt hos äldre. Ulcerös stomatit, förvärrad kolit och Crohns sjukdom har rapporterats efter administrering. Några fall av gastrit har setts och pankreatit har rapporterats. Magsyrasjukdomar har rapporterats. Mycket sällsynta: Esofagit, bildning av diafragmaliknande strikturer i tarmarna.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta: Leverskada, i synnerhet under långtidsbehandling, leversvikt. Onormal leverfunktion, hepatit och gulsot. Vid överdos kan paracetamol orsaka akut leversvikt, leversvikt, levernekros och leverskada.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Utslag (inklusive makulopapulösa utslag), klåda. Mycket sällsynta: Håravfall Hyperhidros, purpura och ljuskänslighet. Exfoliativa dermatoser. Bullösa reaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. I enstaka fall kan svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer inträffa under varicellainfektion. Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: Urinretention Sällsynta: Njurvävnadsskada (papillär nekros), särskilt vid långtidsbehandling. Mycket sällsynta: Njurtoxicitet i olika former, inklusive interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom samt akut och kronisk njursvikt.

	Njurbiverkningar ses oftast efter en överdos, efter kroniskt missbruk (ofta med flera olika analgetika) eller i samband med paracetamolrelaterad levertoxicitet. Akut tubulär nekros inträffar vanligen i samband med leversvikt, men har observerats som ett isolerat fynd i sällsynta fall. En eventuell ökad risk för njurcellskarcinom har även förknippats med kronisk användning av paracetamol. Resultatet av en fallkontrollerad studie av patienter med njursjukdom i slutstadiet tydde på att långvarigt intag av paracetamol kan signifikant öka risken för njursjukdom i slutstadiet, särskilt hos patienter som tar mer än 1 000 mg per dag.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: Pyrexia Mycket sällsynta: Trötthet och sjukdomskänsla.
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga: Postoperativ blödning efter tonsillektomi har rapporterats.
Undersökningar	Vanliga: Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas och onormala leverfunktionstester med paracetamol. Förhöjt blodkreatinin och blodurea. Mindre vanliga: Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blod, förhöjt kreatininfosfokinas i blod, minskat hemoglobin och ökat antal blodplättar. Sällsynta: Förhöjda urinsyrakoncentrationer i blodet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap: Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutatation hos dessa patienter.

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, www.lakemedelsverket.se.

Postadress:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom

Paracetamol

Lever-skada och även leversvikt kan inträffa efter överdosering av paracetamol. Symtom på överdosering av paracetamol under de första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärtor. Leverskador kan uppträda 12 till 48 timmar efter att läkemedlet intagits. Avvikelse i glukosmetabolismen och metabolisk acidos kan förekomma. Vid svår förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, koma och dödsfall. Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan utvecklas även i frånvaro av allvarliga leverskador. Hjärtarytmi har rapporterats. Leverskada är möjlig hos vuxna som har tagit 10 g eller mer av paracetamol på grund av stora kvantiteter av en toxisk metabolit.

Ibuprofen

Symtom inkluderar illamående, magsmärtor och kräkningar, yrsel, konvulsioner och, i sällsynta fall, medvetandeförlust. Kliniska tecken på överdosering med ibuprofen kan vara påverkan på det centrala nervsystemet och respirationssystemet.

Vid svår förgiftning kan metabolisk acidos förekomma.

Långvarig användning vid högre doser än rekommenderat eller överdos kan leda till renal tubulär acidos och hypokalemi.

Behandling

Paracetamol

Omedelbar behandling är mycket viktig vid överdosering av paracetamol, även om det inte föreligger några tydliga symtom, på grund av risken för leverskada som kan inträffa några timmar eller till och med dagar senare. Medicinsk behandling förordas utan dröjsmål till patienter som har intagit 7,5 g eller mer av paracetamol under de senaste 4 timmarna. Magsköljning ska övervägas. Specifik behandling för att reversera leverskada med en antidot såsom acetylcystein (intravenöst) eller metionin (peroralt) bör inledas så snart som möjligt.

Acetylcystein är mest effektivt när det administreras under de första 8 timmarna efter intag av överdosen och effekten minskar gradvis mellan 8 och 16 timmar. Det ansågs tidigare att det inte var någon nytta med att påbörja behandling mer än 15 timmar efter överdoseringen och att det möjligen kunde öka risken för hepatisk encefalopati. Nu har man dock visat att sen administrering är säker, och studier av patienter som behandlats upp till 36 timmar efter intag tyder på att fördelaktiga resultat kan uppnås efter 15 timmar. Administrering av intravenöst acetylcystein till patienter som redan har utvecklat fulminant leversvikt har även visats reducera morbiditet och mortalitet.

En inledande dos på 150 mg/kg acetylcystein i 200 ml 5 % glukos ges intravenöst under 15 minuter, följt av en i.v. infusion på 50 mg/kg i 500 ml 5 % glukos under 4 timmar och sedan 100 mg/kg i 1 liter 5 % glukos under 16 timmar. Den intravenösa vätskevolymen ska justeras till barn.

Metionin ges peroralt som 2,5 g var fjärde timme upp till 10 g. Metioninbehandling måste påbörjas inom 10 timmar efter intag av paracetamol, annars blir behandlingen ineffektiv och kan förvärra leverskada.

Allvarliga symtom kanske inte visar sig förrän 4 eller 5 dagar efter överdosering och patienterna ska observeras noggrant under en längre tid.

Ibuprofen

Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande och omfatta upprätthållande av fria luftvägar samt övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken tills patienten är stabil. Magsköljning rekommenderas endast inom 60 minuter efter intag av en livshotande dos. Eftersom läkemedlet är surt och utsöndras i urinen är det teoretiskt fördelaktigt att administrera alkali och framkalla diures. Utöver stödjande åtgärder kan användning av peroralt aktivt kol bidra till att minska absorptionen och reabsorptionen av ibuprofentabletter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra analgetika och antipyretika, anilider, ATC-kod: N02BE51

Verkningsmekanism

Även om den exakta platsen och mekanismen för den smärtstillande effekten av paracetamol inte är klart definierade, verkar det som om det framkallar smärtlindring genom höjning av smärtröskeln. Den potentiella mekanismen kan omfatta hämning av kväveoxidvägen medierad 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-preparat resulterar från dess hämmande effekt på enzymet cyklooxygenas, vilket leder till minskning av prostaglandinsyntesen.

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges tillsammans. Några farmakodynamiska studier visar att när enstaka doser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering med acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg) ledde det till minskad effekt av acetylsalicylsyra på bildningen av tromboxan eller trombocyttaggregation. 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 kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Kliniska prövningar

Kliniska studier med Paracetamol/Ibuprofen Vale omfattade inte patienter ≥ 65 år för att kunna fastställa eventuella skillnader i behandlingssvaret jämfört med yngre patienter.

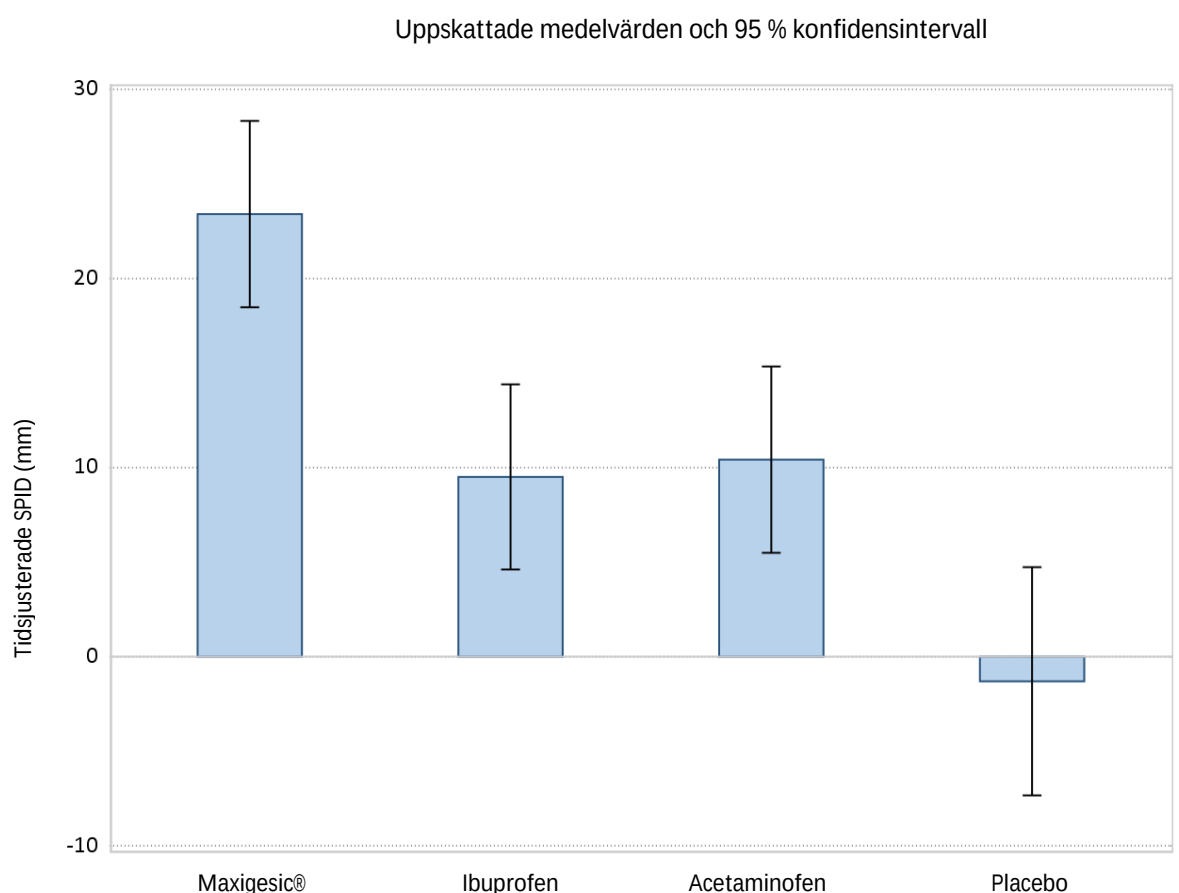
I en effektstudie i fas III på 276 patienter med mild till måttlig smärta efter operation med excision av hallux valgus gav Paracetamol/Ibuprofen Vale en högre grad av smärtlindring än placebo eller jämförbara doser av enbart paracetamol eller ibuprofen.

Analysen av tidsjusterade SPID (sammanlagda skillnader i smärtintensiteten, "Summed Pain Intensity Differences") 0–48 timmar visade att Paracetamol/Ibuprofen Vale (medelvärde = 23,41, SE = 2,50) gav

mer effektiv smärtlindring än placebo (medelvärde = $-1,30$, SE = $3,07$), paracetamol (medelvärde = $10,42$, SE = $2,50$) eller ibuprofen (medelvärde = $9,51$, SE = $2,49$), med en hög statistisk signifikansnivå ($p < 0,001$).

Tabell 1: Sammanfattning av tidsjusterade SPID (0–48 timmar) enligt behandlingsgrupp

	Paracetamol/Ibuprofen Vale	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Medelvärde (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Medianvärde	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min.; max.	-34,08; 74,17	-30,68; 79,98	-26,78; 65,43	-22,42; 47,50
Uppskattat medelvärde (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95 % konfidensintervall	18,48; 28,34	4,61; 14,40	5,49; 15,35	-7,33; 4,74
Uppskattad skillnad (SE)	–	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95 % konfidensintervall	–	6,95; 20,85	6,02; 19,96	16,92; 32,50
P-värde	–	<0,001	<0,001	<0,001

Figur 1: Tidsjusterade SPID₄₈ fram till den första dosen av smärtkuperande läkemedel mot genombrottssmärta

Anmärkning: acetaminofen = paracetamol.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paracetamol/Ibuprofen Vale ges som en infusion under 15 minuter och maximal plasmakoncentration av varje läkemedel nås i slutet av infusionen. De båda aktiva läkemedlen i Paracetamol/Ibuprofen Vale når maximala plasmanivåer inom samma tid och har liknande halveringstid i plasma (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ timmar, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ timmar).

De farmakokinetiska parametrarna för Paracetamol/Ibuprofen Vale, som fastställts i en studie på 29 friska försökspersoner, presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Medelvärde (SD) för farmakokinetiska parametrar för paracetamol och ibuprofen i varje behandlingsgrupp

	Behandling (Medelvärde $\pm$ SD)			
<i>Paracetamol</i>	Paracetamol/Ibuprofen Vale I.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol i.v. I.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/Ibuprofen Vale halv dos I.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/Ibuprofen tabletter Oral tablett
$C_{\max}$ (ng/ml)	26 709,57 $\pm$ 5 814,74	26 236,06 $\pm$ 5 430,52	12 880,39 $\pm$ 2 553,15	14 907,16 $\pm$ 6 255,10
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	37 553,97 $\pm$ 9 816,96	35 846,20 $\pm$ 8 734,15	18 327,40 $\pm$ 4 758,34	34 980,80 $\pm$ 9 430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	39 419,95 $\pm$ 10 630,63	37 651,43 $\pm$ 9 454,60	19 337,01 $\pm$ 5 146,46	37 023,82 $\pm$ 10 388,31
$T_{\max}$ (h)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	$0,73 \pm 0,42$
$t_{1/2}$ (h)	$2,39 \pm 0,27$	$2,38 \pm 0,25$	$2,44 \pm 0,25$	$2,51 \pm 0,33$
<i>Ibuprofen</i>	Paracetamol/Ibuprofen Vale I.v. infusion, 15 minuter	Ibuprofen i.v. I.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/Ibuprofen Vale halv dos I.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/Ibuprofen tabletter Oral tablett
$C_{\max}$ (ng/ml)	39 506,69 $\pm$ 6 874,06	40 292,97 $\pm$ 7 460,04	20 352,05 $\pm$ 3 090,87	19 637,38 $\pm$ 5 178,29
AUC_{0-t} (ng·h/ml)	73 492,69 $\pm$ 16 509,61	72 169,59 $\pm$ 15 608,70	39 642,48 $\pm$ 9 679,16	70 417,75 $\pm$ 16 260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	74 743,31 $\pm$ 17 388,69	73 410,65 $\pm$ 16 500,76	40 333,88 $\pm$ 10 240,30	72 202,48 $\pm$ 17 445,46
$T_{\max}$ (h)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	$1,49 \pm 0,89$
$t_{1/2}$ (h)	$1,88 \pm 0,28$	$1,87 \pm 0,27$	$1,88 \pm 0,30$	$1,99 \pm 0,36$

Anmärkning: Paracetamol/Ibuprofen tabletter = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmdragerade tabletter.

Farmakokinetiska parametrar var likartade efter en engångsdos av Paracetamol/Ibuprofen Vale administrerat antingen intravenöst eller peroralt, förutom att $C_{\max}$ av den intravenösa beredningen var två gånger värdet för den perorala beredningen och, som förväntat, uppnåddes $T_{\max}$ efter intravenös administrering mycket snabbare (efter 15 minuter) än med den orala beredningen.

Distribution

Paracetamol distribueras 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 levertoxisk aktivitet. Denna aktiva mellanprodukt avgiftas genom konjugering med glutation, men kan vid överdosering av paracetamol ackumuleras och orsaka allvarlig och även irreversibel leverskada om tillståndet inte behandlas.

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

I en klinisk studie med engångsdos utvärderades ibuprofens effekt på den oxidativa metabolismen hos paracetamol hos friska, fastande försökspersoner. Studieresultaten visade att ibuprofen inte påverkade mängden paracetamol som genomgick oxidativ metabolism, eftersom mängden paracetamol och dess metaboliter (merkapturat-, cystein-, glukuronid- och sulfatparacetamol) liknade den hos paracetamol när det administreras ensamt eller vid samtidig administrering av ibuprofen (som en fast kombination).

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för 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. Elimineringshalveringstiden för ibuprofen är 1,9 till 2,2 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I endosstudier och studier med upprepad dosering avseende toxicitet som utfördes på råttor ökade inte risken för gastrointestinal eller renal toxicitet vid samtidig administrering av paracetamol och ibuprofen i en kvot som stämde överens med den hos Paracetamol/Ibuprofen Vale (dvs. paracetamol/ibuprofen i förhållandet 3,3:1) och vid dosnivåer som ungefärligen motsvarade de som patienter skulle uppnå vid användning av Paracetamol/Ibuprofen Vale vid högsta rekommenderade dos.

Effekten av enstaka intravenösa eller perivenösa doser av Paracetamol/Ibuprofen Vale i en studie av akut lokal irritation på hankaniner visade att Paracetamol/Ibuprofen Vale har liten potential att framkalla lokal irritation när det administreras intravenöst i den rekommenderade dosnivån. När en blodkompatibilitetsanalys utfördes *in vitro* observerades ingen ytterligare hemolys, flockulering/utfällning av plasmaprotein eller trombocyttaggregation med Paracetamol/Ibuprofen Vale än med enbart paracetamol i.v. eller ibuprofen i.v.

Ibuprofen

Subkronisk och kronisk toxicitet för ibuprofen i djurförsök visade främst på skador och ulcerationer i magtarmkanalen. *In vitro*- och *in vivo*-studier visade inga kliniskt relevanta belägg för mutagen potential för ibuprofen. Vid studier på råttor och mus sågs inga karcinogena effekter av ibuprofen. Ibuprofen hämmade ovulationen hos kanin och orsakade implantationsstörningar hos ett flertal arter (kanin, råttor och mus). Experimentella studier har visat att ibuprofen passerar placenta. Efter administrering av modertoxiska doser observerades en ökad incidens av missbildningar (ventrikulär septumdefekt).

Paracetamol

Paracetamol i levertoxiska doser visade genotoxisk och karcinogen potential (lever- och blåstumörer) hos mus och råtta. Det anses dock att denna genotoxiska och karcinogena aktivitet är relaterad till förändringar i metabolismen hos paracetamol i höga doser/koncentrationer och att den inte utgör någon risk för klinisk användning.

Gängse studier utförda enligt gällande standarder för utvärdering av toxiska effekter på reproduktionsförmåga och utveckling saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cysteinhydrokloridmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Mannitol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Paracetamol/Ibuprofen Vale tillhandahålls i 100 ml injektionsflaskor av ofärgat typ II-glas med grå brombutylgummipropp och ett snäpplock i aluminium i en förpackning med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera Paracetamol/Ibuprofen Vale visuellt för partiklar och missfärgning före administrering, när lösning och förpackning gör det möjligt. Om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras ska lösningen inte användas.

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med spädningsmedel. Om mindre än en hel injektionsflaska används för en dos ska den korrekta mängden infunderas och återstående lösning kasseras (se även avsnitt 4.2).

Paracetamol/Ibuprofen Vale ska endast användas till en patient vid ett och samma tillfälle. Detta läkemedel innehåller inte något antimikrobiellt konserveringsmedel. Oanvänd lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vale Pharmaceuticals Limited
Dungarvan Enterprise Centre,
Lower Main Street, Dungarvan,
Co. Waterford, X35 FX45
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59129

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-07-30
Datum för förnyat godkännande: 2025-04-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-15