

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dolerin 500 mg/150 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 500 mg parasetamolia ja 150 mg ibuprofeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 3,81 mg
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Valkoisia, kapselinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden pituus on 19 mm. Tablettien toisella puolella on jakouurre ja toinen puoli on sileä.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dolerin on tarkoitettu akuutin kivun tilapäiseen lievitykseen mukaan lukien päänsärky (ei migreenipäänsärky), selkäkipu, hammassärky, lihaskipu ja kurkkukipu.

Dolerin on tarkoitettu kuumeen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suun kautta ja vain lyhytaikaiseen käyttöön.

Oireiden lievittämiseen on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan (ks. kohta 4.4).

Potilaan tulee ottaa yhteyttä lääkäriin jos oireet jatkuvat enemmän kuin 3 päivää tai pahenevat, tai valmistetta tarvitaan pidempään kuin 3 päivää.

Aikuiset:

Tavallinen annos on 1 - 2 tablettia kuuden tunnin välein tarpeen mukaan. Enimmäisvuorokausiannos on kahdeksan tablettia.

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Lääkevalmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Iäkkäät potilaat

Erityinen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäillä potilailla on kohonnut riski saada vakavia seurauksia haittavaikutuksista. Jos tulehduskipulääkkeen (NSAID) käytön katsotaan olevan välttämätöntä, oireiden hoitoon on

käytettävä pienintä mahdollista annosta ja lyhyintä mahdollista hoidon kestoa. NSAID-hoidon aikana potilasta on seurattava säännöllisesti ruoansulatuskanavan verenvuodon varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta ibuprofeeniannoksen suhteen on noudatettava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Annostus on arvioitava yksilöllisesti. Annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Parasetamoliannosta on pienennettävä munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla:

Glomerulusten suodattumisnopeus	Annostus
10 - 50 ml/min	500 mg joka 6. tunti
< 10 ml/min	500 mg joka 8. tunti

Maksan vajaatoiminta

Varovaisuutta ibuprofeeniannoksen suhteen on noudatettava potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annostus on arvioitava yksilöllisesti ja annos on pidettävä mahdollisimman pienenä (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Parasetamoliannosta on pienennettävä tai annosväliä pidennettävä maksan vajaatoiminnasta tai Gilbertin oireyhtymästä kärsivien potilaiden kohdalla.

Antotapa

Lääkevalmiste voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai sellaisenaan, valmiste otetaan vesilasillisen kanssa. Sivuvaikutusten minimoimiseksi suositellaan kuitenkin, että Dolerin otetaan aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista seuraavissa tapauksissa:

- Yliherkkyys parasetamolille, ibuprofeenille, muille tulehduskipuläkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Alkoholismi, sillä jatkuva liiallinen alkoholin käyttö voi altistaa potilaat maksatoksisuudelle (parasetamolikomponentin vuoksi).
- Astmakohtaus, urtikaria tai allerginen reaktio asetyylisalisyylihapon tai muiden NSAID-lääkkeiden käytön jälkeen.
- Aiempi tai nykyinen ruoansulatuskanavan verenvuoto tai peptinen haava.
- Raskauden viimeinen kolmannes (ks. kohta 4.6).
- Vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Serebrovaskulaarinen tai muu aktiivinen verenvuoto.
- Veren hyytymishäiriö tai tila, johon liittyy lisääntynyt verenvuototaipumus.
- Vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus IV)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dolerin-valmisteen samanaikaista käyttöä NSAID-lääkkeiden kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:n selektiiviset estäjät ja asetyylisalisyylihapoannokset, jotka ylittävät 75 mg/vrk, on vältettävä, sillä tähän liittyy kohonnut ruoansulatuskanavan vaikea-asteisten haittavaikutusten riski.

Dolerin-valmisteen samanaikaista käyttöä muiden parasetamolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa on vältettävä, sillä tähän liittyy kohonnut vaikea-asteisten maksavaurioiden riski.

Haittavaikutuksia voidaan minimoida käyttämällä pienintä mahdollista tehokasta annosta ja lyhyintä mahdollista hoidon kestoa oireiden hoitamiseksi (ks. kohta 4.2 ja alla mainitut *Gastrointestinaaliset* ja *Kardiovaskulaaris-tromboottiset tapahtumat*). Potilaiden, joita hoidetaan pitkäkestoisesti NSAID-lääkkeillä, tulisi käydä säännöllisissä lääkärintarkastuksissa ja heitä tulisi seurata haittavaikutusten varalta.

Maksan vajaatoiminta

Suosittelua suurempien parasetamoliannosten käyttö voi johtaa maksatoksisuuteen ja jopa maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. Jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai potilaalla on ollut maksasairaus, tai hän saa pitkäkestoista ibuprofeeni- tai parasetamolihoitoa, hänen maksan toimintaansa on seurattava säännöllisesti, sillä ibuprofeenin on raportoitu vaikuttavan vähäisessä määrin ja ohimenevästi maksaentsyymeihin.

Vaikea-asteisia maksareaktioita, mukaan lukien keltaisuus ja kuolemaan johtava hepatiitti (vaikkakin harvinainen) on raportoitu sekä ibuprofeenin että muiden NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä. Jos maksakokeiden tuloksissa havaitaan jatkuvasti poikkeavuutta, testitulokset huononevat, kehittyy maksasairauteen viittaavia kliinisiä merkkejä ja oireita tai systeemisiä ilmentymiä (esim. eosinofiliaa, ihottumaa jne.), ibuprofeenin käyttö on lopetettava. Molempien vaikuttavien aineiden on raportoitu aiheuttavan maksatoksisuutta ja jopa maksan vajaatoimintaa, mikä koskee erityisesti parasetamolia.

Potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää samanaikaisesti muita parasetamolia tai ibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita.

Munuaisten vajaatoiminta

Parasetamolin annossa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta, on noudatettava varovaisuutta. Lääkevalmisteen ibuprofeenikomponentti: varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa ibuprofeenihoitoa potilaalle, joka kärsii kuivumisesta tai munuaisten vajaatoiminnasta. Ibuprofeenin kaksi tärkeintä metaboliittia erittyvät pääasiassa virtsaan ja heikentynyt munuaistoiminta voi johtaa niiden kertymiseen. Tämän merkitsevyyttä ei tunneta. Tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö voi johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen. Annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja munuaisten toiminta on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen.

Pyroglutamiiniasidoosista johtuva suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi (HAGMA)

Pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa suuren anionivajeen aiheuttamaa metabolistä asidoosia (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) on raportoitu potilailla, joilla on vaikea sairaus, kuten vaikea munuaisten vajaatoiminta ja sepsis tai potilailla, jotka ovat aliravittuja tai, joilla on muita syitä glutationin puutteelle (esim. krooninen alkoholismi), ja joita on hoidettu pitkään parasetamolin terapeuttisella annoksella tai parasetamolin ja flukloksasilliinin yhdistelmällä. Jos epäillään pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa HAGMA:aa, suositellaan parasetamolin käytön pikaista lopettamista ja potilaan tiivistä seuranta. Virtsan 5-oksoprolin mittauksista voi olla hyötyä pyroglutamiiniasidoosin tunnistamisessa HAGMA:n taustalla olevaksi syyksi potilailla, joilla on useita riskitekijöitä.

ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorien antagonistien, tulehduskipulääkkeiden ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö

ACE:n estäjän (ACE:n estäjä tai angiotensiinireseptorin antagonisti), tulehduskipulääkkeen (NSAID tai COX-2:n estäjä) ja tiatsididiureetin samanaikainen käyttö lisää munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Tämä sisältää sellaisten yhdistelmä-lääkkeiden käytön, jotka sisältävät enemmän kuin yhden lääkeriikkeen vaikuttavaa ainetta. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti, seerumin kreatiniiniarvoa on seurattava useammin, etenkin yhdistelmähoidon alkuvaiheessa. Näiden kolmen lääkeriikkeen yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta etenkin iäkkäiden potilaiden kohdalla tai jos potilaalla on jo ennen hoitoa munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät potilaat

Suositeltuun annostukseen ei ole tarpeen tehdä muutoksia iäkkäiden parasetamolihoitoa tarvitsevien potilaiden kohdalla. Potilaiden, jotka tarvitsevat hoitoa pidempään kuin kolmen päivän ajan, on otettava yhteys lääkäriin tilan seurannan sopimiseksi; suositellun annoksen pienentäminen ei kuitenkaan ole tarpeen. Ibuprofeenin käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, sillä yli 65-vuotiaiden ei tulisi käyttää sitä ilman, että muiden sairauksien ja samanaikaisen lääkityksen vaikutuksia on arvioitu, koska tähän liittyy lisääntyneiden haittavaikutusten, etenkin sydämen vajaatoiminnan, ruoansulatuskanavan haavaumien ja munuaisten vajaatoiminnan riski.

Hematologiset vaikutukset

Veren dyskrasiaa on raportoitu harvinaisissa tapauksissa. Pitkäkestoista ibuprofeenihoitoa saaville on toteutettava säännöllinen hematologinen seuranta.

Puutteet veren hyytymisessä

Kuten muutkin NSAID-lääkkeet, ibuprofeeni voi estää verihituleaggregaatiota. Ibuprofeenin on osoitettu pidentävän vuotoaikaa (kuitenkin normaalin rajoissa) terveillä koehenkilöillä. Vuodon pidentymistäipumus voi kuitenkin voimistua potilailla, joilla on taustalla jokin hemostaattinen häiriö. Siksi ibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita on käytettävä varoen potilaille, joilla on veren hyytymishäiriöitä tai jotka saavat verenohennuslääkkeitä.

Gastrointestinaaliset tapahtumat

Ruoansulatuskanavan yläosien haavaumista, vakavasta verenvuodosta tai perforaatioista on raportoitu NSAID-hoidon yhteydessä. Riskit kasvavat annostuksen noustessa ja hoidon keston pidentessä ja ovat yleisempiä yli 65-vuotiailla potilailla. Joillakin potilailla esiintyy dyspepsiaa, närästystä, pahoinvointia, vatsakipua tai ripulia.

Ibuprofeenikomponentin vuoksi lääkevalmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on ollut jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti) samoin kuin potilaille, joilla on porfyria tai vesirokko.

Tämän lääkevalmisteen käyttö on lopetettava, jos ruoansulatuskanavan verenvuotoon viittaavia merkkejä ilmenee.

Kardiovaskulaaris-tromboottiset tapahtumat

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Kaiken kaikkiaan epidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että ibuprofeeni pieninä annoksina (esimerkiksi enintään 1 200 mg vuorokaudessa) liittyisi kohonneeseen valtimoveritulppatapahtumien riskiin.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokitus II tai III), todettu iskeeminen sydänsairaus, ääreisverisuonten sairaus ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2 400 mg vuorokaudessa) vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg vuorokaudessa).

Kohonnut verenpaine:

NSAID-lääkkeiden käyttö saattaa johtaa kohonneen verenpaineen ilmenemiseen tai aiemmin koholla olleen verenpaineen kohoamiseen entisestään. Verenpainelääkkeitä NSAID-lääkkeiden kanssa samanaikaisesti käytävillä potilailla verenpainetta laskeva vaste voi olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä NSAID-lääkkeitä potilaille, joilla on kohonnut

verenpaine. Verenpainetta on seurattava tiiviisti NSAID-hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti sen jälkeen.

Sydämen vajaatoiminta

Nesteen kertymistä ja edeemaa on havaittu joillain NSAID-lääkkeitä käyttävillä potilailla. Siksi on noudatettava varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, jotka kärsivät nesteen kertymisestä tai sydämen vajaatoiminnasta.

Vaikeat ihoreaktiot

Vaikeita ihoreaktioita, myös kuolemaan johtaneita, kuten hilseilevä ihotulehdus, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on raportoitu harvoissa tapauksissa steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Näiden reaktioiden riski on suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa; useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Akuutista yleistyneestä eksantematoottisesta pustuloosista (AGEP) on ilmoitettu ibuprofeenia sisältävien tuotteiden yhteydessä. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava heti, jos potilaalla ilmenee vaikean ihoreaktion oireita, kuten ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

Olemassa oleva astma

Ibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita ei saa antaa potilaille, joilla on asetyylisalisyylihappoon reagoiva astma ja niitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on olemassa oleva astma.

Oftalmologiset vaikutukset

Oftalmologisia haittavaikutuksia on havaittu NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä. Siksi potilaat, joille kehittyy ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden käytön aikana näköhäiriöitä, on ohjattava näöntutkimukseen.

Hengityselinhäiriöt

Potilailla, joilla on tai ollut keuhkoastma tai allerginen sairaus, NSAID-lääkkeiden on raportoitu nopeuttavan bronkospasmien esiintymistä.

Systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudostauti

Potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus ja sekamuotoinen sidekudostauti, voi olla suurempi riski saada aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.8).

Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on havaittu harvoissa tapauksissa potilailla jotka käyttävät ibuprofeenia. Vaikkakin esiintyvyys on todennäköisempää potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus ja sidekudostauti, on tätä myös raportoitu potilailla joilla ei ole kroonista perussairautta.

Naisten hedelmällisyyden heikentyminen

Tämän lääkevalmisteiden käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat parhaillaan hedelmällisyystutkimuksissa, tulisi harkita lääkevalmisteiden käytön lopettamista.

Mahdolliset vaikutukset laboratoriokokeiden tuloksiin

Parasetamoli ei vaikuta laboratoriotutkimusten tuloksiin käytettäessä nykyaikaisia analyttisiä järjestelmiä. On kuitenkin olemassa joitain menetelmiä, joiden kohdalla voi esiintyä vaikutuksia laboratoriokokeiden tuloksiin, kuten on kuvattu alla:

Virtsakokeet

Hoitoannoksina annettu parasetamoli voi vaikuttaa 5-hydroksi-indolietikkahapon (5HIAA) määrittämiseen ja aiheuttaa virheellisesti positiivisia tuloksia. Virheelliset määritykset voidaan välttää välttämällä parasetamolien käyttöä useita tunteja ennen virtsanäytteen antoa ja näytteenoton aikana.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Ibuprofeeni voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun ibuprofeeni-valmistetta käytetään infektiioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat.

Eriyiset varotoimet

Jos analgeettihoidon on pitkäkestoista (> 3 kuukautta) ja lääkettä otetaan joka toinen päivä tai useammin, päänsärkyä voi kehittyä tai se voi pahentua. Analgeettien liiallisesta käytöstä aiheutunutta päänsärkyä (MOH-päänsärkyä) ei saa hoitaa annosta lisäämällä. Tällaisissa tapauksissa analgeettien käyttö on lopetettava lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

Jotta vältetään sairauden paheneminen tai lisämunuaisen vajaatoiminta, pitkään kortikosteroidihoitoa saaneiden potilaiden hoitoannosta on pienennettävä asteittain hoidon äkillisen lopettamisen sijaan silloin, kun ibuprofeenia sisältäviä lääkevalmisteita lisätään hoito-ohjelmaan.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,81 mg laktoosia, mikä vastaa 30,48 mg:aa laktoosia suositellussa enimmäisvuorokausiannoksessa. Läkettä ei saa käyttää, jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos (Lapp-laktaasinpuutos) tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tätä lääkevalmistetta (kuten mitään muutakaan parasetamolia ja/tai ibuprofeenia sisältävää valmistetta) ei saa ottaa samanaikaisesti muiden parasetamolia ja/tai ibuprofeenia sisältävien valmisteiden kanssa lisääntyneen vaikea-asteisten haittavaikutusten riskin vuoksi.

Ibuprofeeni:

Kuten muidenkin ibuprofeenia sisältävien lääkevalmisteiden kohdalla, seuraavien samanaikaista käyttöä Dolerin-valmisteen kanssa on vältettävä:

Dikumaroliryhmä: NSAID-läkkeet voivat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin tehoa. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että ibuprofeeni vahvistaa varfariinin vaikutuksia vuotoaikaan. NSAID-läkkeet ja dikumaroliryhmä metaboloituvat saman entsyymin, CYP2C9:n vaikutuksesta.

Veren hyytymistä estävät lääkkeet: NSAID-läkkeitä ei pidä käyttää veren hyytymistä estävien lääkkeiden, kuten tiklopidiinin kanssa, sillä tällä voi olla additiivinen vaikutus verihyytymisen toiminnan estämisessä (ks. alla).

Metotreksaatti: NSAID-läkkeet heikentävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä ja tällöin voi tapahtua metabolista interaktiota, joka johtaa metotreksaattipuhdistuman pienenemiseen. Siksi tilanteissa, joissa potilas saa korkeita metotreksaattiannoksia, NSAID-läkkeiden määräämistä on aina pyrittävä välttämään (ks. alla).

Asetyyilisalisyylihapo: Ibuprofeenin ja asetyyilisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyyilisalisyylihapoannoksen vaikutuksen verihituleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyyilisalisyylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

Sydänglykosidit: NSAID-lääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, vähentää glomerulussuodosta ja lisätä sydänglykosidien (esim. digoksiinin) plasmapitoisuuksia.

Mifepristoni: NSAID-lääkkeiden, asetyyilisalisyylihapo mukaan lukien, prostaglandiineja estävien ominaisuuksien vuoksi on teoriassa mahdollista, että lääkevalmisteen teho laskee. Rajallinen määrä tietoja viittaa siihen, että NSAID-lääkkeiden anto samana päivänä prostaglandiiniin annon kanssa ei vaikuta haitallisesti mifepristonin tehoon tai kohdunkaulan kypsymiseen tai supistuksiin käytettyyn prostaglandiiniin eikä se pienennä lääkehoidolla toteutetun raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.

Sulfonyyliurea: Harvinaisissa tapauksissa sulfonyyliureahoitoa ja ibuprofeenia saavilla potilailla on raportoitu hypoglykemiaa.

Tsidovudiini: On näyttöä hemartroosien ja hematoomien suurentuneesta riskistä HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka ovat saaneet samanaikaisesti tsidovudiinia ja ibuprofeenia.

Kinoloniantibiootit: Eläintutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että NSAID-lääkkeet voivat lisätä kinoloniantibiootteihin liittyvien kouristusten riskiä. Kouristusten riski potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti NSAID-lääkkeitä ja kinolonia, voi kohota.

Seuraavat Dolerin-valmisteen kanssa käytettävät yhdisteet voivat edellyttää annoksen muuttamista:

NSAID-lääkkeet voivat heikentää diureettien ja muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

NSAID-lääkkeet voivat heikentää aminoglykosidien erittymistä.

Lapset: Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti ibuprofeenia ja aminoglykosideja.

Litium: Ibuprofeeni heikentää litiumin munuaispuhdistumaa, minkä seurauksena seerumin litiumpitoisuus voi nousta. Tätä lääkeyhdistelmää on vältettävä, ellei seerumin litiumpitoisuutta pystytä määrittämään säännöllisesti ja litiumannosta tämän perusteella mahdollisesti vähentämään.

ACE:n estäjät ja angiotensiini II -antagonistit:

Munuaisten toimintahäiriöistä kärsivillä potilailla (esim. kuivumisesta kärsivillä ja/tai iäkkäillä potilailla) on kohonnut yleensä palautuvan akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski, jos hoitoa ACE:n estäjillä tai angiotensiini II -antagonisteilla annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten syklo-oksigenaasi-2-estäjien kanssa. Yhdistelmää on määrättävä varoen potilaille, joilla on munuaisten toimintahäiriöitä, etenkin iäkkäät potilaat huomioon ottaen. Potilaita on nesteytettävä riittävästi ja munuaistoiminnan tarkastusta on harkittava yhdistelmähoiton aloittamisen jälkeen ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Beetasalpaajat: NSAID-lääkkeet kumoavat beeta-adrenoseptoreita salpaavien lääkkeiden verenpainetta laskevan vaikutuksen.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet):

Sekä SSRI- että NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt vuotoriski, esim. ruoansulatuskanavasta. Yhdistelmähoito kasvattaa tätä riskiä. Mekanismi saattaa liittyä serotoniinin oton heikkenemiseen verihituleissa (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini: NSAID-lääkkeiden ja siklosporiinin samanaikaisen käytön uskotaan pystyvän lisäämään nefrotoksisuuden riskiä munuaisten prostasykliinin synteessin heikkenemisen vuoksi. Jos yhdistelmähoito toteutetaan, munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin.

Kaptopriili: Kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeeni vähentää kaptopriilin vaikutusta natriumin erityksessä.

Kolestyramiini: Ibuprofeenin ja kolestyramiinin samanaikainen anto viivästää ja heikentää (25 %:lla) ibuprofeenin imeytymistä. Näiden kahden lääkkeen annon välillä on odotettava ainakin kaksi tuntia.

Tiatsidit, tiatsidinsukuiset valmisteet ja loop-diureetit: NSAIDit voivat heikentää furosemidin ja bumetanidin diureettisia vaikutuksia mahdollisesti prostaglandiinisynteesiä estämällä. Ne voivat heikentää myös tiatsidien verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Takrolimuusi: NSAID-lääkkeiden ja takrolimuusin samanaikaisen käytön uskotaan pystyvän lisäämään nefrotoksisuuden riskiä munuaisten prostasykliinin synteessin heikkenemisen vuoksi. Jos yhdistelmähoito toteutetaan, munuaisten toimintaa on seurattava tarkoin.

Metotreksaatti: NSAID-lääkkeiden ja metotreksaatin mahdolliset yhteisvaikutukset on myös huomioitava pieniannoksisen metotreksaattihoidon yhteydessä, erityisesti niiden potilaiden kohdalla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Yhdistelmähoidossa munuaisten toimintaa on tarkkailtava. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä NSAID-lääkkeitä että metotreksaattia annetaan 24 tunnin kuluessa toisistaan, sillä metotreksaatin pitoisuus plasmassa voi nousta, mikä johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen (ks. yllä).

Kortikosteroidit: Samanaikainen hoito voi johtaa ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuodon riskin kasvamiseen.

Veren hyytymistä estävät lääkkeet: Ruoansulatuskanavan verenvuodon kohonnut riski (ks. yllä).

CYP2C9:n estäjät: Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjien samanaikainen anto voi lisätä ibuprofeenille altistumista (CYP2C9:n substraatti). Vorikonatsolilla ja flukonatsolilla (CYP2C9:n estäjiä) toteutetussa tutkimuksessa ilmeni noin 80 - 100 % lisääntynyt S(+)-ibuprofeenialtistus. Ibuprofeeniannoksen pienentämistä on harkittava, kun voimakkaita CYP2C9:n estäjiä annetaan samanaikaisesti erityisesti silloin, kun korkeita ibuprofeeniannoksia annetaan joko vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.

Parasetamoli:

Probenesidi estää parasetamolin sitoutumisen glukuronihappoon ja näin vähentää parasetamolipuhdistuman lähes puoleen. Parasetamoliannosta on pienennettävä, jos potilas käyttää samanaikaisesti probenesidiä.

Entsyymi-induktorit, kuten tietyt epilepsialääkkeet (fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini), pienensivät parasetamolin plasman AUC-arvoa noin 60 %:iin farmakokineettisissä tutkimuksissa. Muut aineet, joilla on samankaltaisia entsyymi-induktorin ominaisuuksia (esim. rifampisiini,

mäkikuisma (*Hypericum*)) voivat myös johtaa parasetamolipitoisuuden pienenemiseen. Lisäksi maksavaurioiden riski hoidettaessa suositellulla parasetamolien enimmäisannoksella on todennäköisesti korkeampi potilailla, jotka saavat entsyymi-induktoreja.

Tsidovudiini voi vaikuttaa parasetamolien metaboliaan ja päinvastoin, mikä voi lisätä molempien toksisuutta.

Jos parasetamolien käyttöä jatketaan toistuvasti yli viikon ajan, tämä voimistaa verenohennuslääkkeiden, erityisesti varfariinin, tehoa. Siksi parasetamolien pitkäkestoinen käyttö potilaille, joita hoidetaan verenohennuslääkkeillä, on sallittua vain, jos potilaan vointia seurataan. Vaikutuksia voi esiintyä jo 5 - 7 päivän ajan otettujen 1,5 - 2 g:n päiväannosten jälkeen. Jos parasetamolia otetaan päivässä > 2 g, INR-arvoa on seurattava. Epäsäännöllisellä parasetamolien käytöllä ei ole merkitseviä vaikutuksia vuototaijumukseen.

Suoliston peristaltiikkaa kiihdyttävien lääkevalmisteiden, kuten metoklopramidin ja domperidonin samanaikainen käyttö kiihdyttää parasetamolien imeytymistä ja vaikutusten ilmenemistä.

Kolestyramiini voi heikentää parasetamolien imeytymistä eikä sitä siksi saa määrätä otettavaksi tunnin kuluessa parasetamolien annosta. Isoniatsidi voi vaikuttaa parasetamolien farmakokinetiikkaan ja mahdollisesti voimistaa maksatoksisuutta.

Suoliston peristaltiikkaa hidastavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi viivyttää parasetamolien imeytymistä ja vaikutusten ilmenemistä.

Parasetamoli voi vaikuttaa kloramfenikolin farmakokinetiikkaan. Kloramfenikolin plasmapitoisuuden seuranta suositellaan, jos parasetamolihoito yhdistetään kloramfenikolin injektioihin.

Etyylialkoholi voimistaa parasetamolien toksisuutta, mahdollisesti indusoimalla parasetamolista johdettujen maksatoksisien tuotteiden syntyä maksassa.

On syytä varovaisuuteen, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, koska samanaikaiseen saantiin on yhdistetty pyroglutaamiiniasidoosista johtuva suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi erityisesti potilailla, joilla on riskitekijöitä. (Ks. kohta 4.4.)

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Parasetamoli saattaa vaikuttaa fosfolipidien määrän seerumin virtsahappokokeen ja glukosidioksidaasi-peroksidaasimenetelmällä tehtävän verensokerikokeen tuloksiin.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imety

Raskaus

Ibuprofeeni:

Prostaglandiinisynteesin inhibitiolla voi olla haitallisia vaikutuksia raskauteen ja/tai sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot osoittavat, että prostaglandiinisynteesin inhibitiio raskauden alkuvaiheessa kasvattaa keskenmenon, sydämen epämuodostumien ja gastroskiisin riskiä. Kardiovaskulaaristen epämuodostumien absoluuttinen riski kasvoi vähemmästä kuin yhdestä prosentista keskimäärin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen ja hoidon keston myötä. Eläimillä prostaglandiinisynteesin inhibition on todettu johtavan lisääntyneeseen alkion menetykseen ennen ja jälkeen kiinnittymistä ja alkion/sikiön kuolleisuuteen. Lisäksi eläinkokeiden perusteella erilaisten (mm. sydän- ja verenkiertoelimistön) epämuodostumien ilmaantuvuuden on raportoitu lisääntyvän, kun prostaglandiinisynteesi-inhibiittoria on annettu organogeneesin aikana.

20. raskausviikosta alkaen ibuprofeenin käyttö voi aiheuttaa lapsiveden määrän vähenemistä sikiön munuaisten toimintahäiriön seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne korjaantuu yleensä, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on raportoitu valtimotiehyen (ductus arteriosus) ahtautumista toisella kolmanneksella käytetyn hoidon jälkeen. Suurin osa näistä palautui hoidon keskeyttämisen jälkeen. Tästä syystäraskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana ibuprofeenia ei pidä käyttää, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos raskautta yrittävä tai ensimmäisellä/toisella raskauskolmanneksella oleva nainen käyttää ibuprofeenia, on käytettävä mahdollisimman pientä annosta ja mahdollisimman lyhytkestoisesti. Syntymää edeltävää seuranta on harkittava lapsiveden määrän vähenemisen ja valtimotiehyen ahtautumisen varalta, jos ibuprofeenille on altistuttu useamman päivän ajan 20. raskausviikon jälkeen. Ibuprofeenin käyttö on lopetettava, jos lapsiveden määrän vähenemistä ja valtimotiehyen ahtautumista havaitaan.

Prostaglandiinisynteesi-inhibiittorin käyttö viimeisen raskauskolmanneksen aikana voi altistaa sikiön seuraaville:

- sydän- ja keuhkotoksisuus (ennenaikainen ductus arteriosuksen ahtautuminen/sulkeutuminen ja keuhkojen yliherkkyys)
- munuaisten toimintahäiriölle (ks. yllä).

Raskauden lopussa äiti ja vastasyntynyt lapsi voivat altistua seuraaville:

- verihitaleaggregaation estoon ja mahdolliseen vuotoajan pitenemiseen, mikä voi liittyä pieniinkin annoksiin.
- supistusten estyminen, mikä voi viivästyä tai pidentää synnytystä.

Tämän vuoksi ibuprofeeni on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Parasetamoli:

Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Raskaana olevista naisista olemassa oleva laaja tietomäärä ei osoita epämuodostumien esiintymistä eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaa toksisuutta. Parasetamolia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Hoidossa on kuitenkin käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhytkestoisesti ja mahdollisimman harvoin.

Imetys

Parasetamoli erittyy äidinmaitoon, mutta määrät eivät ole kliinisesti merkitseviä. Saatavilla olevien julkaistujen tietojen perusteella imetys ei ole vasta-aiheista.

Ibuprofeeni ja sen metaboliitit voivat hyvin pieninä määrinä kulkeutua äidinmaitoon. Haitallisia lapsen kohdistuvia vaikutuksia ei tunneta.

Yllä esitettyjen tietojen valossa imetystä ei ole tarpeen keskeyttää käytettäessä lyhytkestoisessa hoidossa tämän valmisteen suositeltua annosta.

Hedelmällisyys

Tämän lääkevalmisteen käyttö saattaa heikentää naisen hedelmällisyyttä eikä sitä suositella raskautta yrittäville naisille. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat parhaillaan hedelmällisyystutkimuksissa, tulisi harkita lääkevalmisteen käytön lopettamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Yleisesti ottaen ibuprofeenilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Korkeita annoksia käytettäessä voi kuitenkin esiintyä haittavaikutuksia, kuten väsymystä, huimausta

(raportoitu yleiseksi) ja näköhäiriöitä (raportoitu melko harvinaiseksi), ja tämän perusteella joidenkin potilaiden ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Dolerin-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut ilmi muita haittavaikutuksia kuin parasetamoliin tai ibuprofeeniin yksistään liittyvät haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on listattu MedDRA:n suosittelemiin elinjärjestelmän ryhmiin ja esiintyvyystiheyteen.

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vaikea-asteisista ihoreaktioista.

Kliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että ibuprofeenin käytöllä etenkin suurina annoksina (2 400 mg vuorokaudessa) saattaa olla yhteyttä hieman kohonneeseen valtimoveritulppatapatumien riskiin (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus) (ks. kohta 4.4).

Veri ja imukudos	Melko harvinaiset: Neutropenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia (joskus Coombs-positiivinen), trombosytopenia, johon liittyy tai ei liity purppura, leukopenia, pansytopenia, eosinofilia ja hemoglobiinin ja hematokriitin lasku, epistaksia, menorrhagia.
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset: Allergiset reaktiot: Oireyhtymä, johon liittyy vatsakipua, kuumetta, vilunväristyksiä, pahoinvointia ja oksentelua, anafylaksia, bronkospasmi. Seerumitauti, lupus erythematosus - oireyhtymä, Henoch-Schönleinin purppura, angioedeema. Hyvin harvinaiset: Yliherkkyysoireyhtymät, ihottuma ja ristiherkistyminen sympatomimeeteille.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset: Hypokalemia. Melko harvinaiset: Gynekomastia, hypoglykeeminen reaktio Tuntematon: Suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi.
Psykkiset häiriöt	Hyvin harvinaiset: Sekavuus, masennus, unihäiriöt, ärtyneisyys, ahdistuneisuus, levottomuus, herkkyyttä.
Hermosto	Yleiset: Huimaus, päänsärky, hermostuneisuus, heitehuimaus, väsymys, levottomuus, ärtyneisyys Melko harvinaiset: Masennus, unettomuus, sekavuus,

	<p>emotionaalinen epävakaus, uneliaisuus</p> <p>Harvinaiset: Parestesiat, hallusinaatiot, epänormaalit unet</p> <p>Hyvin harvinaiset: Paradoksikaalinen stimulaatio, optinen neuriitti, psykomotoriset häiriöt, ekstrapyramidaaliset oireet, vapina ja kouristukset.</p> <p>Tuntematon: aseptinen meningiitti</p>
Silmät	<p>Melko harvinaiset: Amblyopia (hämärtynyt ja/tai heikentynyt näkö, sokea piste ja/tai värinäön muutokset), palautuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen.</p>
Kuulo ja tasapainoelin	<p>Yleiset: Tinnitus</p>
Sydän	<p>Yleiset: Edeema, nesteen kertyminen (häviää yleensä hoidon loputtua).</p> <p>Melko harvinaiset: Rytmihäiriöt (sinustakykardia, sinusbradykardia)</p> <p>Hyvin harvinaiset: Sydämentykytykset, takykardia, rytmihäiriö ja muut sydänperäiset dysrytmiat. Hypertensio ja sydämen vajaatoiminta, hypotensio.</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Melko harvinaiset: Hengitysteiden eritteen paksuuntuminen</p> <p>Hyvin harvinaiset: Astma, astman paheneminen, bronkospasmi ja dyspnea.</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Yleiset: Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi, epämukavuuden tunne vatsassa. Oksentelu, ummetus, vatsakrampit tai -kipu, kylläisyyden tunne ruoansulatuskanavassa (turvotus ja ilmavaivat)</p> <p>Melko harvinaiset: Peptinen haava, perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, meleena, hematemeesi, joka voi joskus olla hengenvaarallista, etenkin iäkkäillä. Haavainen stomatiitti ja haavaisen koliitin ja Crohnin taudin paheneminen. Gastriitti, pankreatiitti.</p>
Maksa ja sappi	<p>Hyvin harvinaiset: Epänormaali maksan toiminta, hepatiitti ja keltaisuus. Maksan vajaatoiminta, maksanekroosi ja maksavaurio.</p>
Iho ja ihonalainen kudokset	<p>Yleiset: Ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen tyyppi), kutina, angioedeema ja kasvojen turpoaminen.</p> <p>Melko harvinaiset: Rakkulaihotahti, urtikaria, erythema multiforme, hiustenlähtö, valoallergiset ihoreaktiot</p> <p>Hyvin harvinaiset: Voimakas hikoilu. eksfoliativinen dermatoosi, nekrotisoiva faskiitti. Rakkulaiset reaktiot, mukaan lukien erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi.</p> <p>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin): Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä). Akuutti yleistynyt eksantematoottinen</p>

	pustuloosi (AGEP).
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset: Virtsaumpi, edeema, nefrootinen oireyhtymä, interstitiaalinefriitti. Hyvin harvinaiset: Nefrotoksisuus ja akuutti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta. Akuutti tubulaarinekroosi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinaiset: Väsymys ja pahoinvointi. Tuntematon: Hypotermia
Tutkimukset	Yleiset: Suurentunut alaniiniaminotransferaasi, suurentunut gamma-glutamyyliitransferaasi ja epänormaalit maksan toimintakokeiden tulokset. Suurentunut veren kreatiinipitoisuus ja veren urea-arvo. Melko harvinaiset: Suurentunut aspartaattiaminotransferaasi, suurentunut veren alkalinen fosfataasi, suurentunut veren kreatiinifosfokinaasi, madaltunut hemoglobiini ja suurentunut verihiutalemäärä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi
Pyroglutamiiniasidoosista johtuvia suuren anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin tapauksia on havaittu potilailla, joilla on parasetamolin käyttöön liittyviä riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Näiden potilaiden alhaisten glutationipitoisuuksien seurauksena voi esiintyä pyroglutaamista asidoosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Parasetamoli

Oireet

Usein parasetamolin yliannostustapauksissa aikaisia merkkejä ei ole. Parasetamolin yliannostuksen varhaisia merkkejä ovat kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, anoreksia ja vatsakipu. Maksavaurio voi ilmetä 12 - 48 tunnin kuluessa lääkkeenotosta. Glukoosimetabolian poikkeamia ja metabolista asidoosia voi ilmetä. Vaikeassa myrkytystapauksessa maksan vajaatoiminta voi edetä enkefalopatiaan, verenvuotoon, hypoglykemiaan, aivojen turvotukseen ja kuolemaan. Akuutti

munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulaarinen nekroosi, jonka voimakkaita oireita ovat lanteen alueen kipu, hematuria ja proteinuria saattaa kehittyä jopa ilman vaikeaa maksavauriota. Sydämen rytmihäiriöitä ja haimatulehdusta on raportoitu.

Hoito

Koska parasetamoliyliannostuksen hoito-ohjeissa on eroja jäsenvaltioiden välillä ja hoitosuosituksia päivitetään jatkuvasti, parasetamolien yliannostustapauksissa on otettava yhteys kansalliseen myrkytystietokeskukseen, josta saa ajantasaisimmat hoitosuositukset.

Parasetamolien yliannostustapauksessa välitön hoito on tärkeää. Välitön sairaalahoito on tarpeen yliannostustapauksissa, vaikka havaittavissa ei olisi merkittäviä varhaisia oireita.

Jos akuuttia parasetamoliyliannostusta tai usean parasetamoliantoksen ottamista >1 tunnin aikana (”staggered overdose”) epäillään, N-asetyylikysteiinihoito on aloitettava välittömästi.

Lääkehiilen käyttöä on harkittava, jos yliannostus on otettu korkeintaan tunti sitten.

N-asetyylikysteiini annostellaan painoon perustuvien annostaulukoiden mukaan aikuisille ja lapsille. Taulukot ovat N-asetyylikysteiinin valmisteyhteenvedossa tai kansallisissa hoitosuosituksissa.

N-asetyylikysteiinihoidon kesto määräytyy maksavaurion vakavuuden mukaan ja sen on oltava linjassa kansallisten hoitosuositusten kanssa.

Maksapoliklinikalle on otettava yhteys seuraavissa tapauksissa:

- Potilaassa on merkkejä hepatosellulaarisista vaurioista (kohonnut ALAT) ja hyytymisparametrit ovat kriittisesti muuttuneet (INR > 1,6).
- Potilaalla todetaan munuaisten toimintahäiriö ja/tai metabolinen asidoosi, jota ei voida korjata nesteillä.
- Potilaalla todetaan enkefalopatia.

Ibuprofeeni

Lapsilla yli 400 mg/kg:n annos voi aiheuttaa oireita. Aikuisille annosvasteen vaikutus ei ole näin selkeä. Puoliintumisaika yliannostuksessa on 1,5 - 3 tuntia.

Oireet

Useimmille kliinisesti merkityksellisen tulehduskipulääkemäärän nielleille potilaille ilmaantuu vain pahoinvointia, oksentelua, ylävatsakipua tai harvemmin ripulia. Tinnitus, päänsärky ja ruuansulatuskanavan verenvuoto ovat myös mahdollisia. Vakavammassa myrkytystapauksissa on havaittu keskushermostotoksisuutta, joka ilmaantuu uneliaisuutena, toisinaan kiihtyneisyytenä ja desorientaationa tai koomana. Satunnaisesti potilaat kärsivät kouristuksista. Vaikea-asteisissa myrkytystiloissa voi ilmetä metabolinista asidoosia ja protrombiiniajan/INR-ajan pitenemistä, joka saattaa johtua verenkierron olevien hyytymistekijöiden häiriöistä. Hypotermiaa on raportoitu ibuprofeenin annon jälkeen sekä toksisilla että terapeuttisilla annoksilla. Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksavaurioita voi esiintyä. Astmaattikoilla astma saattaa pahentua.

Pitkäaikainen käyttö suositeltuja annoksia suuremmilla annoksilla tai yliannostus voi aiheuttaa munuaisperäistä asidoosia ja hypokaleemiaa.

Hoito

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Siihen on kuuluttava hengitysteiden pitäminen avoimena sekä sydämen toiminnan ja tärkeiden elintoimintojen seuraaminen, kunnes ne saadaan vakaiksi. Lääkehiilen antamista suun kautta on harkittava, jos potilas tulee hoitoon 1 tunnin kuluessa mahdollisesti toksisen lääkemäärän nielemisestä. Jos kouristukset ovat toistuvia tai pitkittyneitä, niitä tulee hoitaa suonensisäisellä diatsepamilla tai loratsepaamilla. Astman hoitoon annetaan keuhkoputkia laajentavia lääkkeitä. Jos potilaalla on hypotermia, häntä tulee lämmittää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parasetamoli, yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: N02BE51

Vaikutusmekanismi

Vaikka parasetamolien analgeettisen vaikutuksen tarkkaa paikkaa ja mekanisme ei ole selkeästi määritetty, näyttää siltä, että se saa aikaan kipua lievittävän vaikutuksen nostamalla kipukynnystä. Mahdolliseen mekanismiin voi liittyä useiden eri hermosolujen välittäjäainereseptorien, kuten N-metyyli-D-aspartaatin ja substanssi P:n välittämä typpioksidireitin estäminen.

Ibuprofeeni on propionihappojohdos, jolla on kipua ja tulehdusta lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Lääkkeen terapeuttinen vaikutus NSAID-lääkkeenä perustuu entsyymien syklo-oksigenaasin estoon, joka johtaa prostaglandiinin synteesin hidastumiseen.

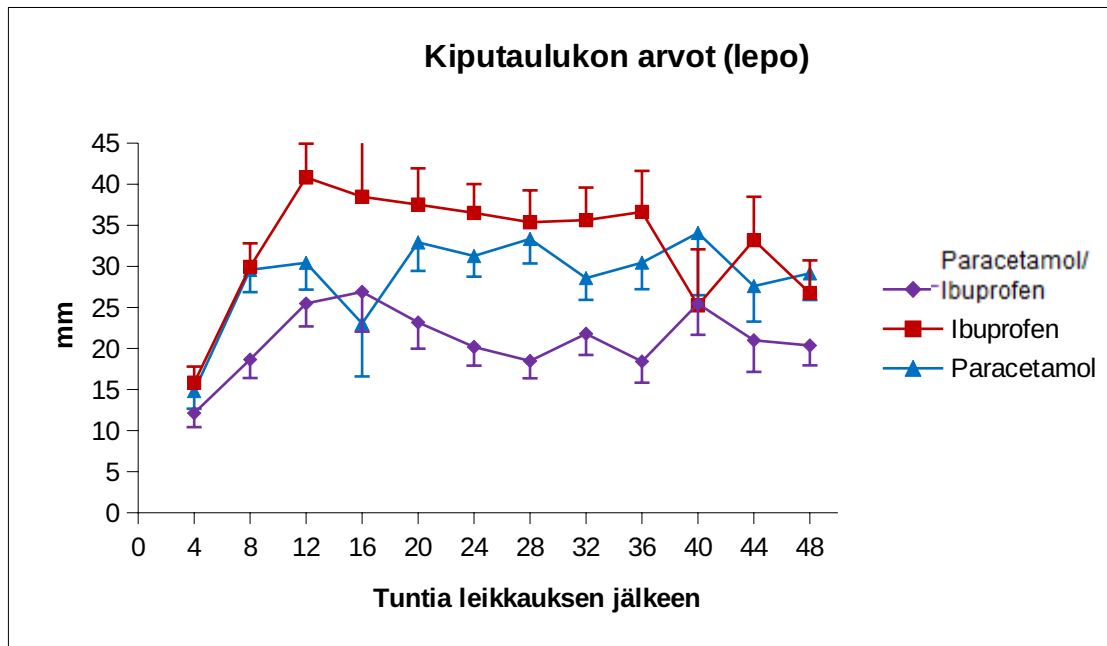
Ibuprofeenin tarkan toimintamekanismin oletetaan perustuvan syklo-oksigenaasien perifeeriseen estoon ja tästä seuraavaan prostaglandiinin synteesin estoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yhdistelmälääkettä käytettiin satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa tutkimuksissa, joissa hoidettiin akuuttia hammassärkyä postoperatiivisesti. Tutkimuksissa ilmeni seuraavaa:

- 48 tunnin aikana tämän lääkevalmisteen vaikutus oli nopeampi kuin sen kahden vaikuttavan aineen erikseen ja se tarjosi paremman kivunlievityksen kuin sama päiväannos parasetamolia (levossa: $p=0,007$, 90 % CI [mm]: -20,04, -4,10, jalkeilla, $p=0,006$, 90 % CI [mm]: -21,54, -4,58) ja ibuprofeenia (levossa $p=0,003$, 90 % CI [mm]: -21,54, -4,58, jalkeilla, $p=0,007$, 90 % CI [mm]: -22,09, 4,56).

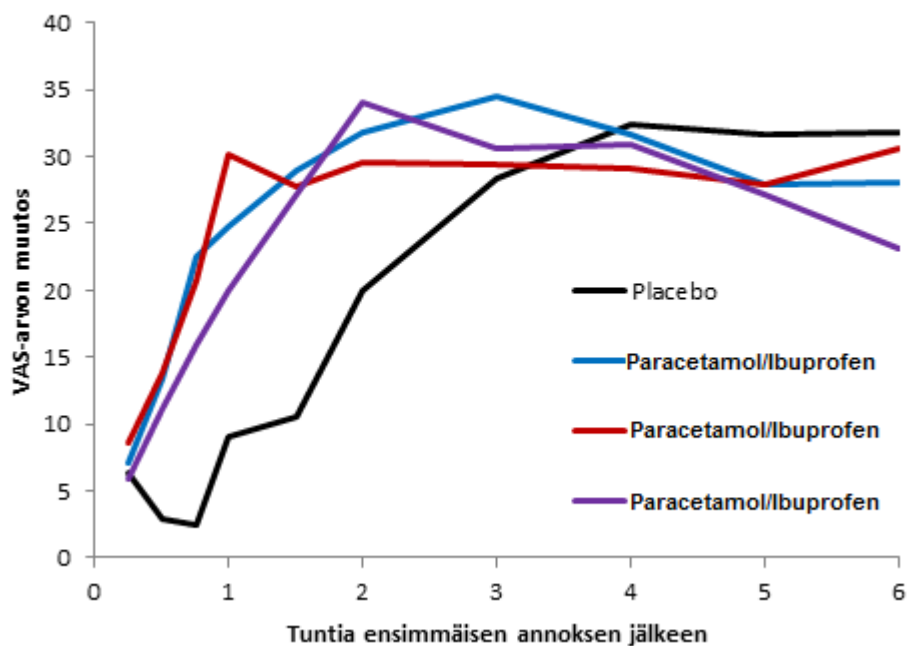
Kiputaulukon arvot – Arvot kuvaavat tilannetta neljän tunnin välein leikkauksen jälkeen



- Kaikki kolme arvioitua annosta (puoli tablettia, yksi tabletti tai kaksi tablettia) olivat tehokkaita lumelääkkeeseen verrattuna (kaksi tablettia: $p=0,004$, 95 % CI [mm/hr]: -23,32, -4,66; yksi tabletti: $p=0,002$, 90 % CI [mm/hr]: -20,78, -4,84; puoli tablettia: $p=0,002$, 95 % CI [mm/hr]: -20,73, -4,51) ja suurimman annoksen kohdalla [kaksi tablettia] mitattiin paras vasteprosentti (50 %, $p=0,003$), matalin maksimaalinen kiputaulukon VAS-arvo ($p=0,009$, 95 % CI [mm]: -17,73, -2,41), pisin aika ennen varalääkkeen tarvetta ($p=0,001$, 95 % CI [h]: 2,27, 12,41) ja matalin %-osuus potilaita, jotka tarvitsivat varalääkkeen (53,3 %, $p=0,007$). Kaikki mittaukset erosivat merkitsevästi lumelääkkeestä ($p<0,05$).

Erot kivun voimakkuudessa hoitoryhmittäin ensimmäisten kuuden tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta

Kivun lievittyminen lähtötasosta



Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa inhiboida pienen asetyylisalisylihapoannoksen vaikutuksen verihiutaleiden aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyylisalisylihapolla on havaittu heikentynyttä vaikutusta tromboksaanin muodostumiseen ja verihiutaleiden aggregaatioon, kun ibuprofeeniä on otettu yksittäisenä 400 mg:n annoksena joko 8 tuntia ennen kuin henkilö on saanut lääkettä välittömästi vapauttavan asetyylisalisylihapoannoksen (81 mg) tai 30 minuuttia sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että ibuprofeenin säännöllinen, pitkäaikainen käyttö saattaa heikentää pieniannoksisen asetyylisalisylihapon sydäntä suojaavaa vaikutusta. Ei ole todennäköistä, että satunnaisella ibuprofeenin käytöllä olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Sekä parasetamoli että ibuprofeeni imeytyvät nopeasti ruoansulatuskanavasta ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan 10 - 60 minuuttia lääkkeen suun kautta oton jälkeen.

Jakautuminen

Kuten muidenkin parasetamolia sisältävien valmisteiden kohdalla, valmiste jakautuu useimpiin kehon kudoksiin.

Biotransformaatio

Parasetamoli metaboloituu laaja-alaisesti maksassa ja erittyy virtsaan pääosin inaktiivisena glukoronidina ja sulfaattikonjugaatteina. Alle 5 % lääkevalmisteesta erittyy muuttumattomana. Parasetamolin metaboliitteihin kuuluu vähäinen hydrolysoitunut välittäjä, jolla on maksatoksisia vaikutuksia. Tämä aktiivinen välittäjä detoksifioituu glutationikonjugaation seurauksena, mutta sitä voi kertyä parasetamolin yliannostuksessa. Hoitamattomana se voi mahdollisesti aiheuttaa vaikeasteisia ja jopa pysyviä maksavaurioita.

Parasetamolin metabolia on erilainen keskosilla, vastasyntyneillä ja alle 12-vuotiailla lapsilla kuin aikuisilla konjugoitumisen sulfaatin kanssa ollessa parasetamolin pääasiallinen eliminaatioreitti.

Ibuprofeeni sitoutuu voimakkaasti (90 - 99 %:sti) plasman proteiineihin ja metaboloituu laajamittaisesti inaktiivisiksi komponenteiksi maksassa, pääosin glukuronidaation kautta.

Parasetamolin ja ibuprofeenin metaboliareitit ovat erilaiset eikä sellaisia yhteisvaikutuksia odoteta, joissa toisen aineen metabolia vaikuttaisi toiseen. Virallisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin ihmisen maksaentsyymejä tällaisen mahdollisuuden tutkimiseen, ei löydetty mahdollisia lääkkeiden yhteisvaikutuksia metaboliareiteillä.

Toisessa tutkimuksessa arvioitiin ibuprofeenin vaikutusta parasetamolin oksidatiiviseen metaboliaan terveillä vapaaehtoisilla paaston aikana. Tutkimustulokset osoittivat, että ibuprofeeni ei muuttanut oksidatiivisesti metaboloituvan parasetamolin määrää, sillä parasetamolin ja sen metaboliittien (glutationi-, merkaptani-, kysteiini-, glukoronidi- ja sulfaatti-parasetamolin) määrä oli sama riippumatta siitä, annettiinkö se yksinään parasetamolina tai yhdessä ibuprofeenin kanssa (kiinteänä yhdisteenä Dolerin-valmisteessa). Tämä tutkimus sulkee pois mahdolliset muut maksatoksisen metaboliitin (NAPQI) aiheuttamat riskit parasetamoliin liittyen, jos sitä annetaan yhdessä ibuprofeenin kanssa.

Eliminaatio

Parasetamolin eliminaation puoliintumisaika vaihtelee noin yhdestä kolmeen tuntiin.

Sekä inaktiiviset metaboliitit että pieni määrä muuttumattomassa muodossa olevaa ibuprofeeniä erittyy nopeasti ja täydellisesti munuaisten kautta ja 95 % otetusta annoksesta eliminoituu virtsaan

neljän tunnin kuluessa lääkkeenotosta. Ibuprofeenin eliminaation puoliintumisaika on 1,9 - 2,2 tuntia.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Tutkimuksessa, jossa selvitettiin parasetamolin mahdollisia vaikutuksia ibuprofeenin plasmapuhdistumaan ja päinvastoin, ei tunnistettu lääkkeiden yhteisvaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa käytetään nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin ei ole saatavissa. Ibuprofeenin ja parasetamolin toksikologinen turvallisuusprofiili on määritetty eläinkokeissa ja potilaskäytöstä saadun runsaan kliinisen kokemuksen perusteella. Ei ole mitään sellaista uutta käyttäjälle merkityksellistä prekliinistä tietoa turvallisuudesta, jota ei ole jo käsitelty valmisteyhteenvedon muissa osissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Maissitärkkelys

Mikrokiteinen selluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste: HPMC 2910/hypromelloosi 15cP (E464), laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi (E171), makrogoli/PEG-4000, natriumsitraattidihydraatti (E331)

Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei sovellettavissa

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot:

PVC/alumiiniläpipainopakkaukset, jotka sisältävät 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharma Nordic AS
Storgata 38
6002 Ålesund
Norja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32763

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dolerin 500 mg/150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 500 mg paracetamol och 150 mg ibuprofen.

Hjälpämnen med känd effekt: 3,81 mg laktosmonohydrat
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Vita, kapselformade, filmdragerade tabletter, längd 19 mm, brytskåra på ena sidan och släta på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Dolerin är indicerat för tillfällig lindring av akut smärta förknippad med: huvudvärk (ej migrän), ryggvärk, tandvärk, muskelvärk och halsont.

Dolerin är indicerat för feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för oral administrering och kortvarigt bruk.

Lägsta effektiva dos ska användas under kortast möjliga tid för lindring av symtomen (se avsnitt 4.4).

Patienten bör kontakta läkare om symtomen kvarstår i mer än 3 dagar eller förvärras, eller om produkten krävs i mer än 3 dagar.

Vuxna

Vanlig dos är en till två tabletter var sjätte timme vid behov, upp till maximalt åtta tabletter per dygn.

Barn under 18 år

Denna produkt rekommenderas inte till barn under 18 år.

Äldre

Inga särskilda doseringsanvisningar krävs (se avsnitt 4.4).

Äldre patienter löper en ökad risk för allvarliga biverkningar. Om NSAID-behandling 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 paracetamoldosen 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 eller Gilberts syndrom ska paracetamoldosen minskas eller doseringsintervallet förlängas.

Administreringssätt

Produkten kan tas med ett glas vatten i samband med måltid eller mellan måltiderna. För att minimera biverkningarna, rekommenderas däremot att Dolerin tas i samband med måltid.

4.3 Kontraindikationer

Denna produkt är kontraindicerad:

- hos patienter med överkänslighet mot paracetamol, ibuprofen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med aktiv alkoholism eftersom överdrivet kroniskt intag av alkohol kan öka benägenheten för hepatotoxicitet (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 som har eller tidigare har haft gastrointestinal blödning eller peptisk ulceration
- under de sista tre månaderna av en graviditet (se avsnitt 4.6)
- hos patienter med svår leversvikt eller svår njursvikt (se avsnitt 4.4)
- hos patienter med hjärnblödning eller annan aktiv blödning
- hos patienter med blodkoagulationsstörningar eller andra tillstånd med ökad blödningsbenägenhet
- hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV)

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig användning av Dolerin med andra NSAID-preparat inklusive selektiva hämmare av cyklooxygenas-2 och doser av acetylsalicylsyra högre än 75 mg om dagen ska undvikas på grund av ökad risk för allvarliga gastrointestinala biverkningar.

Samtidig användning av Dolerin med andra läkemedel som innehåller paracetamol ska undvikas på grund av ökad risk för allvarlig leverskada.

Risken för biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4 *Gastrointestinala händelser* och *Trombotiska kardiovaskulära händelser* nedan). Patienter som erhåller långtidsbehandling med NSAID-preparat ska stå under regelbunden medicinsk övervakning med avseende på biverkningar.

Nedsatt leverfunktion

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 eller patienter som har haft leversjukdom, och 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 såsom med andra NSAID-preparat. Ibuprofenbehandlingen ska avbrytas om onormala levervärden kvarstår eller förvärras, eller kliniska tecken och symtom 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 ska avrådas från samtidigt intag av andra läkemedel som innehåller paracetamol eller ibuprofen.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas vid administrering av paracetamol för patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion. Vad gäller ibuprofeninnehållet i denna produkt, ska försiktighet iaktas när behandling med ibuprofen initieras hos patienter med uttorkning eller nedsatt njurfunktion. De två huvudsakliga metaboliterna av ibuprofen utsöndras huvudsakligen i urinen och nedsatt njurfunktion kan leda till att dessa ackumuleras. Relevansen av detta är okänd. Användning av NSAID-preparat kan leda till försämrad njurfunktion. Lägsta möjliga dos ska eftersträvas och njurfunktionen ska utvärderas före initiering av behandlingen samt med jämna mellanrum efter behandlingen.

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.

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

Samtidig användning av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonist, antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat 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

Det krävs ingen justering av den rekommenderade doseringen för äldre patienter som kräver behandling med paracetamol. Patienter som kräver behandling i mer än 3 dagar ska rådfråga läkare

med avseende på övervakning av tillståndet. Det krävs emellertid 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 bloddyskrasi har rapporterats. Patienter som genomgår långtidsbehandling med ibuprofen ska genomgå regelbunden hematologisk övervakning.

Koagulationsrubbningar

Som andra NSAID-preparat 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 genomgår antikoagulationsbehandling.

Gastrointestinala händelser

Övre gastrointestinala sår, kraftig blödning eller perforation har beskrivits i samband med NSAID-preparat. Riskerna ökar beroende på dos och behandlingens varaktighet och förekommer oftare hos patienter äldre än 65 år. Vissa patienter upplever dyspepsi, halsbränna, illamående, magont eller diarré.

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

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

Trombotiska kardiovaskulära händelser

Kliniska studier antyder 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 har generellt sett inte antytt något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. $\leq 1\ 200$ 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) 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 (2 400 mg/dag) krävs.

Det finns inga överensstämmande bevis på att samtidig användning av acetylsalicylsyra minskar den potentiellt ökade risken för allvarliga trombotiska kardiovaskulära händelser förknippade med användning av NSAID-preparat.

Högt blodtryck

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

Hjärtsvikt

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

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, varav vissa livshotande, inräknat exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och Toxisk Epidermal Nekrolys (TEN) har rapporterats i sällsynta fall vid användning av NSAID preparat (se avsnitt 4.8). Patienter verkar löpa störst risk för dessa reaktioner tidigt under behandlingen, då reaktionen oftast uppträder inom behandlingens första månad. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med läkemedel som innehåller ibuprofen. Behandling med ibuprofen ska avslutas vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, sår på slemhinnor eller något annat tecken på överkänslighet.

Befintlig astma

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

Oftalmologiska biverkningar

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

Andningsvägarna

Hos patienter som har eller har haft bronkialastma eller allergisk sjukdom har NSAID-preparat rapporterats utlösa bronkospasm.

SLE och andra bindvävssjukdomar

Hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) och andra bindvävssjukdomar kan det finnas ökad risk för aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Aseptisk meningit

Aseptisk meningit har i sällsynta fall observerats hos patienter som behandlas med ibuprofen. Trots att det förmodligen är mer sannolikt att aseptisk meningit uppstår hos patienter med systemisk lupus erythematosus och relaterade bindvävssjukdomar, har det rapporterats hos patienter som inte har en underliggande kronisk sjukdom.

Försämrad fertilitet hos kvinnor

Användning av läkemedlet kan minska fertiliteten 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.

Potentiell interferens med laboratorietester

Vid användning av befintliga 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 (5HIAA) och orsaka falskt positiva resultat. Falska fastställanden kan elimineras genom att patienten undviker att ta paracetamol några timmar före samt under tagning av urinprov.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Ibuprofen 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 ibuprofen 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.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Efter långtidsanvändning (> 3 månader) av analgetika varannan dag eller oftare, kan huvudvärk utvecklas eller förvärras. Huvudvärk orsakad av överanvändning av analgetika (MOH - medication-overuse headache) ska inte behandlas med höjd dos. I sådana fall ska behandlingen med analgetika sättas ut i samråd med läkare.

För att undvika förvärring av sjukdom eller nedsatt binjurefunktion, ska långvarig kortikosteroidbehandling hos patienter inte avbrytas abrupt när läkemedel som innehåller ibuprofen läggs till i behandlingsprogrammet.

En filmdragerad tablett innehåller 3,81 mg laktos, vilket uppgår till 30,48 mg laktos per högsta rekommenderade dagliga dos. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta läkemedel (precis som alla läkemedel som innehåller paracetamol och/eller ibuprofen) ska inte tas i kombination med andra läkemedel som innehåller paracetamol och/eller ibuprofen på grund av förhöjd risk för allvarliga biverkningar.

Ibuprofen:

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

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

Trombocythämmande medel: NSAID-preparat bör ej kombineras med trombocythämmande medel som tiklopidin på grund av additiv hämning av trombocytfunktionen (se nedan).

Metotrexat: NSAID-preparat hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat, vilket även kan leda till en viss metabolisk interaktion med minskad metotrexatclearance. Därför ska förskrivning av NSAID-preparat (se nedan) i samband med högdosbehandling med metotrexat alltid undvikas.

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

Experimentella data antyder att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser av acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation 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-preparat 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-preparat), inklusive acetylsalicylsyra. Begränsade data tyder på att samtidig administrering av NSAID-preparat 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.

Zidovudin: Det finns tecken på ökad risk för hemartros och hematom hos HIV-positiva blödersjuka som får samtidig behandling med zidovudin och ibuprofen.

Antibiotika av kinolontyp: djurdata tyder på att NSAID-preparat kan öka risken för krampanfall i samband med behandling med antibiotika av kinolontyp. Patienter som tar NSAID-preparat och kinoloner kan löpa en ökad risk att drabbas av krampanfall.

Följande kombinationer med Dolerin kan kräva dosanpassning:

NSAID-preparat kan försämra effekten av diuretika och andra blodtryckssänkande medel.

NSAID-preparat 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 och angiotensin II-antagonister: 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-preparat, 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-preparat motverkar den blodtryckssänkande effekten hos beta-adrenoceptorblockerande läkemedel.

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

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

Captopril: Experimentella studier tyder på att ibuprofen hämmar captoprils effekt på natriumutsöndring.

Kolestyramin: Samtidig administrering av ibuprofen och kolestyramin hämmar och minskar (med 25 %) absorptionen av ibuprofen. Dessa läkemedel ska ges med minst två timmars mellanrum.

Tiazider, tiazidrelaterade preparat och loopdiuretika. NSAID-preparat 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-**preparat** och takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling ska därför njurfunktionen övervakas noggrant.

Metotrexat: Risken för potentiell interaktion mellan NSAID-preparat 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 iaktas om både NSAID-preparat 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 med cirka 80–100 % av S(+)-ibuprofens exponering. 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:

Probenecid hämmar bindningen av paracetamol till glukuronsyra, vilket leder till en minskning av paracetamolclearance med en faktor på cirka 2. Paracetamoldosen ska minskas hos patienter med samtidig behandling med probenecid.

Enzyminducerande läkemedel som vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) minskade plasmakoncentrationen (AUC) av paracetamol till cirka 60 % i farmakokinetiska studier. Andra ämnen med enzyminducerande egenskaper (t.ex. rifampicin, *hypericum*) kan också leda till minskade koncentrationer av paracetamol. Dessutom är risken för leverskada vid behandling med den högsta rekommenderade dosen av paracetamol förmodligen högre hos patienter som tar enzyminducerande läkemedel.

Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och tvärtom, vilket kan öka toxiciteten för båda.

Upprepat intag av paracetamol under längre tid än en vecka förstärker effekten av antikoagulantia, i synnerhet warfarin. Därför ska långvarig användning av paracetamol endast ske hos patienter som behandlas med antikoagulantia om de står under medicinsk övervakning. Effekten kan inträffa redan vid dagliga doser på 1,5–2 g under 5–7 dagar. Om paracetamolintaget är > 2 g dagligen, ska INR-värdena (International Normalized Ratio) övervakas. Enstaka paracetamoldoser har ingen signifikant effekt på blödningstendensen.

Samtidigt intag av läkemedel som påskyndar tarmtömning, som t.ex. metoklopramid eller domperidon, accelererar absorptionen och den insättande effekten av paracetamol.

Kolestyramin kan minska absorptionen av paracetamol och bör inte ges inom 1 timme efter administrering av paracetamol. Isoniazid kan påverka farmakokinetiken för paracetamol med möjlig

potentiering av levertoxicitet.

Samtidigt intag av läkemedel som fördröjer ventrikeltömning kan fördröja absorptionstiden och den insättande effekten av paracetamol.

Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för kloramfenikol. Övervakning av kloramfenikolvärdena i plasma rekommenderas vid samtidig behandling med paracetamol och kloramfenikolinjektion.

Etylalkohol förstärker toxiciteten hos paracetamol, 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 som märks vid laboratorieprov

Intag av paracetamol kan påverka tester för urinsyra vid användning av fosforwolframsyra, och blodglukosprover vid användning av glukosoxidas-peroxidas.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För 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. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har rapporterats hos djur som behandlats med prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden.

Från och med graviditetens 20:e vecka kan ibuprofen orsaka oligohydramnios som en följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan uppkomma kort efter behandlingsinsättning och är vanligtvis reversibelt vid utsättning. Dessutom finns rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under den andra trimestern, av vilka de flesta försvann efter utsättning av behandlingen. Under de första sex månaderna av graviditeten ska ibuprofen således endast användas om det anses absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller används under de första sex månaderna av graviditeten, bör dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Prenatal övervakning med avseende på oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus ska övervägas efter exponering för ibuprofen under flera dagar från och med gestationsvecka 20. Ibuprofen ska sättas ut om oligohydramnios eller konstriktion av ductus arteriosus noteras.

Under de tre sista månaderna av graviditeten kan alla typer av 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 antiaggregerande effekt som kan uppstå även vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning

Följaktligen är ibuprofen kontraindicerat under de tre sista månaderna av graviditeten (se avsnitt 4.3).

För 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 inte konklusiva 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 passerar över i modersmjölken, men inte i en kliniskt signifikant mängd, och tillgängliga publicerade data kontraindicerar inte amning.

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjolk i små mängder. Det finns inga kända skadliga effekter på spädbarn.

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

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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ibuprofen har i allmänhet ingen negativ effekt på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Vid höga doser kan emellertid biverkningar som trötthet, svindel (har rapporterats som vanligt) och synrubbingar (har rapporterats som mindre vanligt) uppstå, och därför kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats hos vissa patienter.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar som involverar Dolerin har inte visat andra biverkningar än biverkningarna av enbart paracetamol eller enbart ibuprofen.

Biverkningarna är listade nedan enligt MedDRA-klassificering av organsystem och absolut frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $<1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$);

Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$);

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

I mycket sällsynta fall förekommer allvarliga hudreaktioner

Kliniska studier antyder 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).

Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi (ibland med positivt resultat av Coombs test), trombocytopeni med eller utan purpura, leukopeni, pancytopeni, eosinofili, sänkt hemoglobin- och hematokritnivå, epistaxis, menorragi.
Immunsystemet	Mindre vanliga: Allergiska reaktioner: buksmärtesyndrom, feber, frossa, illamående och kräkningar, anafylaxi, bronkospasm. Serumsjuka, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönleins vaskulit, angioödem. Mycket sällsynta: överkänslighetsreaktioner, utslag och korskänslighet med sympatomimetika.
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta: Hypokalemi. Mindre vanliga: gynekomasti, hypoglykemisk reaktion. Ingen känd frekvens: Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap.
Psykiska störningar	Mycket sällsynta: förvirring, depression, sömnstörningar, irritabilitet, ångest, rastlöshet, retlighet.
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: yrsel, huvudvärk, nervositet, svindel, trötthet, agitation, irritabilitet. Mindre vanliga: depression, sömnlöshet, förvirring, emotionell labilitet, somnolens. Sällsynta: parestesi, hallucinationer, onormala drömmar. Mycket sällsynta: paradoxal stimulering, optikusneurit, nedsatt psykomotorisk funktion, extrapyramidala effekter, tremor och kramper. Ingen känd frekvens: aspetisk meningit.
Ögon	Mindre vanliga: amblyopi (dimsyn eller försämrad syn, skotom och/eller förändringar i färgseendet), vanligtvis reversibelt om behandlingen avbryts.
Öron och balansorgan	Vanliga: tinnitus.
Hjärtat	Vanliga: ödem, vätskeretention (vanligtvis reversibelt om behandlingen avbryts). Mindre vanliga: arytmier (sinustakykardi, sinusbradykardi). Mycket sällsynta: hjärklappning, takykardi, arytmier och andra

	oregelbundna hjärtrytmer. Hypertoni och hjärtsvikt, hypotoni.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga: förtjockning av luftvägssekret. Mycket sällsynta: astma, försämring av astma, bronkospasm och dyspné.
Magtarmkanalen	Vanliga: buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående, magbesvär. Kräkningar, förstoppning, bukkramper eller buksmärta, mättnadskänsla i mag-tarmkanalen (upplåsthet och uppkördhet). Mindre vanliga: magsår, perforation eller gastrointestinal blödning, melena, hematemes, ibland med dödlig utgång, i synnerhet hos äldre. Ulcerös stomatit och förvärrad ulcerös kolit och Crohns sjukdom. Gastrit, pankreatit.
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta: onormal leverfunktion, hepatit, gulsot. Leversvikt, hepatisk nekros och leverskada.
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: utslag (inklusive makulopapulösa utslag) klåda, angioödem och ansiktssvullnad. Mindre vanliga: vesikobullösa utslag, urtikaria, erythema multiforme, alopeci, fotoallergiska hudreaktioner. Mycket sällsynta: hyperhidros, exfoliativa dermatoser, nekrotiserande fasciit. Bullösa reaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Ingen känd frekvens: Biverkningar med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom). Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP).
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga: urinretention, ödem, nefrotiskt syndrom, interstitiell nefrit. Mycket sällsynta: nefrotoxicitet, och akut och kronisk njursvikt. Akut tubulär nekros.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta: trötthet och sjukdomskänsla. Ingen känd frekvens: Hypotermi
Undersökningar	Vanliga: förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas och onormala leverfunktionstester. Ökning av blodkreatinin och blodurea. Mindre vanliga: förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkalinfosfat, förhöjt blodkreatinfosfokinas, minskat hemoglobin, ökat antal blodplättar.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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 glutation 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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Paracetamol

Symtom

Det finns ofta inga tidiga symtom vid överdosering av paracetamol. Tidiga symtom på överdosering av paracetamol kan vara blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärter. Leverskador kan uppträda 12 till 48 timmar efter att läkemedlet intagits. Avvikelse i glukosmetabolismen och metabolisk acidosis kan förekomma. Vid svår förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, blödningar, hypoglykemi, hjärnödem och dödsfall. Akut njursvikt med akut tubulär nekros, starkt indikerat av smärta i länderna, hematuri och proteinuri, kan utvecklas även i frånvaro av allvarliga leverskador. Hjärtarytmi och pankreatit har rapporterats.

Behandling

På grund av skillnader mellan olika medlemsländer gällande riktlinjer för behandling av paracetamolöverdos, samt den kontinuerliga uppdateringen av behandlingsrekommendationer, bör den nationella giftinformationscentralen konsulteras för aktuella rekommendationer gällande behandling av paracetamolöverdos.

Omedelbar behandling är mycket viktig vid överdosering av paracetamol. Trots brist på signifikanta tidiga symtom ska patienter utan dröjsmål hänvisas till sjukhus för omedelbar vård.

Om akut paracetamolöverdos, eller intag av multipla paracetamoldoser, utspridda i tid, ledande till överdos, misstänks ska behandling med N-acetylcystein sättas in omedelbart.

Behandling med aktivt kol bör beaktas om mindre än en timme har gått sedan intaget av överdosen.

N-acetylcystein ska doseras enligt den viktbaserade doseringstabellen för vuxna och barn som finns i produktresumén till N-acetylcystein eller i de nationella behandlingsriktlinjerna.

Behandlingstiden med N-acetylcystein beror på graden av leverskada och ska överensstämma med gällande nationella rekommendationer.

Kontakt med en leverklinik ska tas

- vid tecken på hepatocellulär skada (förhöjt ALAT) och kritiskt påverkade koagulationsparametrar (INR > 1,6);
- njurdysfunktion och/eller metabolisk acidosis, som inte kan korrigeras med hjälp av vätska;
- encefalopati

Ibuprofen

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

Symtom

De flesta patienter som har intagit kliniskt betydelsefulla mängder av NSAID-preparat 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 dåsighet, 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. Hypotermi har rapporterats efter administrering av ibuprofen i både toxiska och terapeutiska doser. Akut njursvikt och leverskada kan förekomma. Försämring av astma kan förekomma hos astmatiker.

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

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. Återuppvärmning vid hypotermi

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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 smärtröskeln. 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-preparat resulterar från dess hämmande effekt på enzymet cyclooxygenas, vilket leder till minskning av prostaglandinsyntesen.

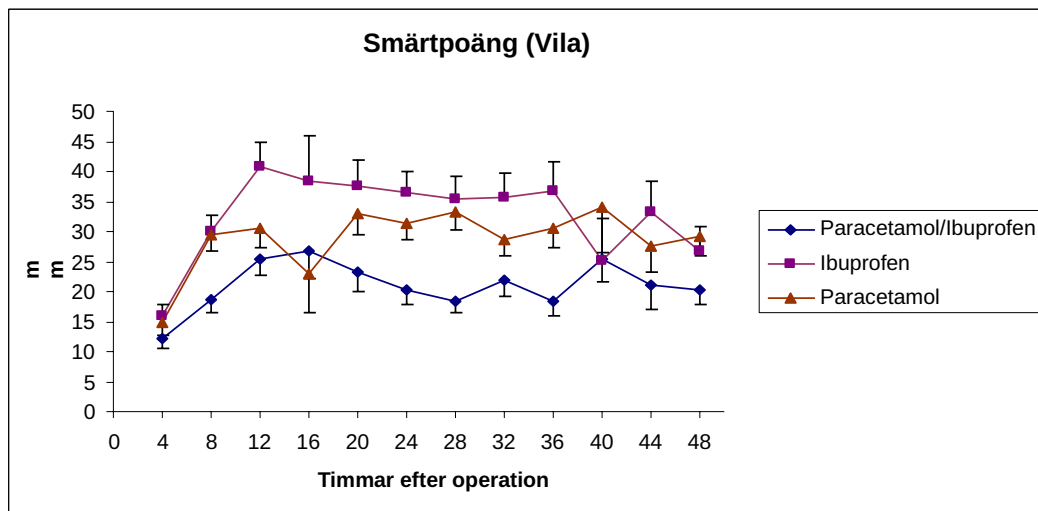
Den exakta verkningsmekanismen för ibuprofen tros vara perifer hämning av cyclooxygenaser och efterföljande hämning av prostaglandinsyntesen.

Klinisk effekt och säkerhet

Randomiserade, dubbelblinda studier genomfördes med kombinationen och modellen för postoperativ tandvärk användes. Studierna visade följande:

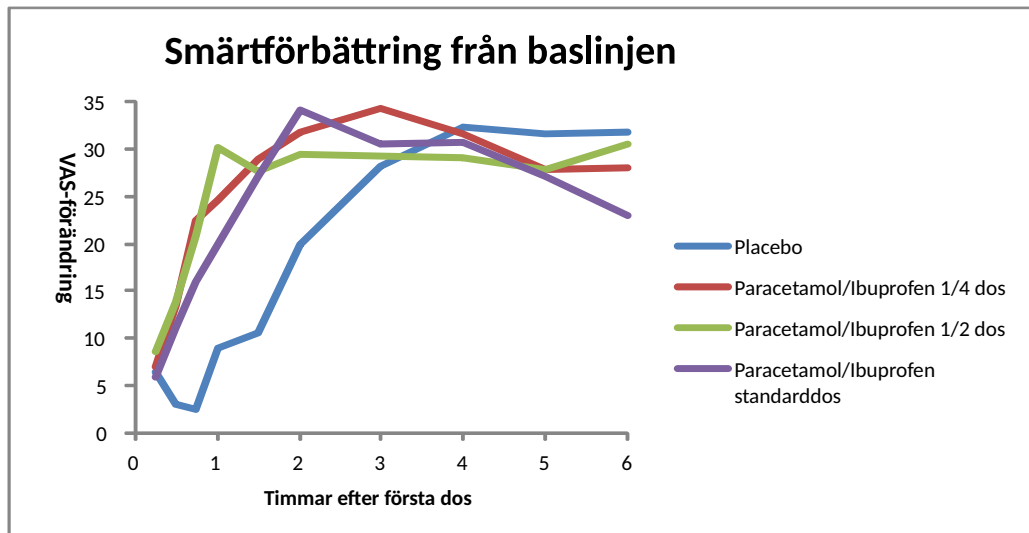
- Under de 48 timmarna hade produkten en snabbare debut än endera av de två aktiva ingredienserna och gav överlägsen smärtlindring jämfört med samma dagliga dos av paracetamol (i viloläge: $p=0,007$, 90 % KI [mm]: -20,04, -4,10, vid aktivitet, $p=0,006$, 90 % KI [mm]: -21,54, -4,58) och ibuprofen (i viloläge $p=0,003$, 90 % KI [mm]: -21,54, -4,58, vid aktivitet, $p=0,007$, 90 % KI [mm]: -22,09, 4,56).

Smärtpoängdiagram – Angivna poäng är de som skattats under varje 4-timmarsperiod efter operation



- Alla tre doser (en halv tablett, en tablett eller två tabletter) var effektiva i jämförelse med placebo (två tabletter: $p=0,004$, 95 % KI [mm/hr]: -23,32, -4,66, En tablett: $p=0,002$, 90 % KI [mm/hr]: -20,78, -4,84, En halv tablett: $p=0,002$, 95 % KI [mm/hr]: -20,73, -4,51) och den högsta dosen (två tabletter) hade den största responsfrekvensen (50 %, $p=0,003$), lägsta poäng för maximal smärta på VAS-skalan ($p=0,009$, 95 % KI [mm]: -17,73, -2,41), längsta tid för anfallskuperande läkemedel ($p=0,001$, 95 % KI [hrs]: 2,27, 12,41) och lägsta procentandel patienter som kräver anfallskuperande läkemedel (53,3 %, $p=0,007$). Alla dessa åtgärder visade en signifikant skillnad mot placebo ($p<0,05$).

Skillnader i smärtintensitet mellan olika behandlingsgrupper under de första sex timmarna efter första dos



Experimentella data antyder 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Som alla läkemedel som innehåller paracetamol, distribueras produkten i de flesta kroppsvävnader.

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 är i hög grad bundet (90–99 %) till plasmaproteiner och metaboliseras i stor utsträckning i levern till ett stort antal 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 patienter 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) liknade den hos paracetamol när det administreras ensamt eller vid samtidig administrering av ibuprofen (som den fasta kombinationen Dolerin). Denna studie visar att paracetamols hepatotoxiska metabolit NAPQI inte medför några 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 ligger mellan 1,9 till 2,2 timmar.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det saknas konventionella reproduktions- och utvecklingstoxikologiska studier som är utförda enligt gällande riktlinjer. Den toxikologiska säkerhetsprofilen hos ibuprofen och paracetamol har fastställts i djurförsök och utifrån omfattande klinisk erfarenhet från människor. Det finns inga nya relevanta prekliniska data som kompletterar de uppgifter som redan presenterats i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pregelatiniserad majsstärkelse

Majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Tabletthölje: HPMC 2910/hypromellos 15cP (E464), laktosmonohydrat, titandioxid (E171),

makrogol/PEG-4000, natriumcitratdihydrat (E331)

Talk

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar:

PVC-/aluminiumblisterförpackningar med 8, 10, 12, 16, 20, 24, 30, 32, 50 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharma Nordic AS

Storgata 38

6002 Ålesund

Norge

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32763

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.01.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04.03.2025