

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Combofen za djecu 32 mg/ml + 9,6 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 32 mg paracetamola i 9,6 mg ibuprofena.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

tekući maltitol (E965) 250 mg/ml

propilenglikol (E1520) 9,6 mg/ml

natrijev benzoat (E211) 1 mg/ml

natrij 1,23 mg/ml

glicerol (E422) 150 mg/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Viskozna ružičasta suspenzija karakterističnog okusa jagode koja ne sadrži nikakve strane tvari.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Combofen za djecu je indiciran za kratkoročno liječenje blage do umjerene akutne boli za koju se smatra da se ne može ublažiti (samo) paracetamolom ili ibuprofenom u djece u dobi od 2 do 12 godina tjelesne težine 12 kg ili više.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Za peroralnu primjenu i samo za kratkoročnu uporabu (ne dulje od 3 dana).

Treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za ublažavanje simptoma (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Combofen za djecu je namijenjen za primjenu u djece u dobi od 2 do 12 godina.

Combofen za djecu nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 2 godine i djece tjelesne težine manje od 12 kg.

Doze se primjenjuju svakih 6 sati prema potrebi, ali ne više od 4 doze unutar 24 sata.

U djece u dobi do 10 godina izuzetno je važno pridržavati se doziranja prema tjelesnoj težini, a ne dobi, koja je približna i navodi se samo za informaciju.

Tjelesna težina	Dob (približna)	Doza (ml)	Maksimalna dnevna doza (ml)
12 - < 14 kg	2 godine	4,5	18
14 - < 16 kg	3 godine	5,5	22
16 - < 18 kg	4 godine	6	24
18 - < 20 kg	5 godina	7	28
20 - < 22 kg	6 godina	7,5	30
22 - < 25 kg	7 godina	8,5	34
25 - < 28 kg	8 godina	9,5	38
28 - < 31 kg	9 godina	10,5	42
31 - < 33 kg	10 godina	11,5	46
33 - < 40 kg*	11 - 12 godina	12,5	50

* U djece starije od 10 godina odnos između tjelesne težine i dobi više nije homogen zbog pubertetskog razvoja, koji drugačije utječe na tjelesnu težinu ovisno o spolu i značajkama pojedinog djeteta.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega/jetre

Oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Dozu treba procijeniti za svakog bolesnika pojedinačno. U tih je bolesnika potrebno održavati dozu što je moguće nižom i pratiti funkciju bubrega (vidjeti dio 4.4). Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih se razvije teško zatajivanje bubrega.

Ovaj je lijek kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje funkcije jetre

Potreban je oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre ili Gilbertovim sindromom. U bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre doziranje treba procijeniti za svakog bolesnika pojedinačno te smanjiti dozu ili produljiti interval primjene (vidjeti dio 4.4). Ovaj je lijek kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.).

Način primjene

Peroralna primjena.

Bocu treba dobro protresti prije primjene. Za izvlačenje točnog volumena u mililitrima treba upotrijebiti graduiranu štrcaljku (vidjeti dio 6.5).

Upute za uporabu štrcaljke:

1. Prije primjene protresite bocu najmanje 10 sekundi.
2. Pritisnite štrcaljku u utor (otvor) na vratu boce i čvrsto je uglavite.
3. Da biste napunili štrcaljku, preokrenite bocu. Držeći štrcaljku na mjestu, nježno povucite klip prema dolje, uvlačeći lijek do odgovarajuće oznake na štrcaljki.
4. Uspravite bocu i nježno zakrenite štrcaljku da biste je izvadili iz utora.
5. Stavite vrh štrcaljke u kut djetetovih usta, između desni i obraza. Polako pritišćite klip da biste nježno istisnuli lijek.
6. Ako prema tablici za doziranje trebate primijeniti više od 5 ml lijeka, ponovite korake 2 - 5 da biste primijenili točnu količinu.
7. Nakon uporabe vratite zatvarač na bocu i čvrsto ga navijte. Sve lijekove čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
8. Operite štrcaljku u toploj vodi i pustite da se osuši.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- Bolesnici koji su imali astmu, urtikariju ili reakcije alergijskog tipa nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih NSAIL-ova

- Aktivan ili prethodni rekurentni peptički ulkus/krvarenje (dvije ili više odvojenih epizoda dokazane ulceracije ili krvarenja)
- Prethodno gastrointestinalno krvarenje ili perforacija povezani s prethodnom terapijom NSAIL-ovima
- Bolesnici s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV), zatajenjem jetre ili zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.4)
- Bolesnici s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem
- Bolesnici s poremećajima stvaranja krvi, poremećajima zgrušavanja krvi i stanjima koja uključuju povećanu sklonost krvarenju
- Treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.6)
- Bolesnici s teškom dehidracijom (npr. uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine)
- Istodobna primjena drugih lijekova koji sadrže NSAIL-ove, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i doze acetilsalicilatne kiseline veće od 75 mg na dan (vidjeti dio 4.5)
- Istodobna primjena drugih lijekova koji sadrže paracetamol (vidjeti dio 4.5)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu svesti na minimum primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg razdoblja potrebnog za kontrolu simptoma. Ovaj je lijek namijenjen za kratkoročnu primjenu i ne preporučuje se primjenjivati ga dulje od 3 dana. Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka Combafen za djecu i NSAIL-ova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Da bi se izbjegao rizik od predoziranja:

- ne smiju se istodobno uzimati drugi lijekovi koji sadrže paracetamol
- ne smiju se istodobno uzimati drugi lijekovi koji sadrže ibuprofen
- ni u kom se slučaju ne smije prekoračiti maksimalna doza

Oštećenje funkcije jetre

Primjena paracetamola u dozama koje su više od preporučenih može uzrokovati hepatotoksičnost, pa čak i zatajenje jetre i smrt.

U bolesnika koji pokazuju znakove pogoršanja funkcije jetre preporučuje se smanjiti dozu. U bolesnika kod kojih se razvije teško oštećenje funkcije jetre liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.2).

Osim toga, u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ili bolešću jetre u anamnezi te onih koji su na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom ili paracetamolom potrebno je u redovitim intervalima kontrolirati funkciju jetre jer je prijavljeno da ibuprofen ima malen i prolazan učinak na jetrene enzime. Premda rijetko, kod primjene ibuprofena, baš kao i kod drugih NSAIL-ova, prijavljene su teške jetrene reakcije, uključujući žuticu i slučajeve hepatitisa sa smrtnim ishodom. Ako odstupanja u nalazima testova funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, ako se pojave klinički znakovi i simptomi koji odgovaraju bolesti jetre ili ako se razviju sistemske manifestacije (npr. Eozinofilija, osip itd.), primjenu ibuprofena treba prekinuti. Prijavljeno je da obje djelatne tvari uzrokuju hepatotoksičnost, pa čak i zatajenje jetre, osobito paracetamol.

Uzimanje više dnevnih doza odjednom može teško oštetiti jetru; u tom slučaju ne dolazi uvijek do gubitka svijesti. Međutim, treba odmah potražiti liječničku pomoć jer postoji rizik od nepovratnog oštećenja jetre (vidjeti dio 4.9).

Preporučuje se oprez u prisutnosti sljedećih faktora rizika koji mogu sniziti prag za toksične učinke paracetamola na jetru. U tim slučajevima treba prilagoditi dozu i u tih se bolesnika ni u kom slučaju ne smije prekoračiti maksimalna doza (vidjeti dio 4.2):

- umjerena bubrežna insuficijencija (može dovesti do nakupljanja konjugiranih spojeva)
- umjerena do blaga jetrena insuficijencija (uključujući Gilbertov sindrom)
- akutni hepatitis
- istodobno liječenje lijekovima koji utječu na jetrenu funkciju

- nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze
- hemolitička anemija
- dehidracija, hipovolemija
- kronična malnutricija, anoreksija, bulimija ili kaheksija (niske zalihe jetrenog glutationa)
- uzimanje brojnih supstanci koje induciraju jetrene enzime (alkohol, barbiturati, antikonvulzivi); u tim slučajevima nakupljanje toksičnih metabolita paracetamola može pogoršati ili uzrokovati jetrene lezije (vidjeti dio 4.5)

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega mogu uzimati paracetamol bez prilagodbe doze. Postoji minimalan rizik trovanja paracetamolom u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem bubrega.

Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih se razvije teško zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.3). Međutim, ovaj lijek sadrži ibuprofen, a u bolesnika s dehidracijom potreban je oprez kad se uvodi liječenje ibuprofenom. Dva glavna metabolita ibuprofena izlučuju se prvenstveno putem mokraće i oštećenje bubrežne funkcije može dovesti do njihova nakupljanja. Nije poznat značaj ove pojave. Prijavljeno je da NSAID-ovi uzrokuju različite oblike nefrotoksičnosti: intersticijski nefritis, nefritički sindrom i zatajenje bubrega. Oštećenje funkcije bubrega uzrokovano primjenom ibuprofena obično je reverzibilno. U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, srca ili jetre te onih koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore potreban je oprez jer primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova može uzrokovati pogoršanje funkcije bubrega. U tih bolesnika treba održavati dozu što je moguće nižom i pratiti funkciju bubrega.

Kombinirana primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora, protuupalnih lijekova i tijazidskih diuretika

Istodobna primjena lijeka koji inhibira ACE (ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora), protuupalnog lijeka (NSAID-a ili COX-2 inhibitora) i tijazidskog diuretika povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega. To uključuje primjenu lijekova s fiksnim kombinacijama doza koji sadrže djelatne tvari iz više od jedne skupine lijekova. Pri kombiniranoj primjeni tih lijekova treba pojačano pratiti vrijednosti kreatinina u serumu, osobito pri uvođenju takve kombinacije. Kombinaciju lijekova iz tih triju skupina treba primjenjivati uz oprez, osobito u bolesnika s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega.

Hematološki učinci

Rijetko su prijavljene krvne diskrazije. U bolesnika koji su na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom treba redovito kontrolirati hematološke parametre.

Poremećaji koagulacije

Kao i drugi NSAID-ovi, ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita. Pokazalo se da u zdravih ispitanika ibuprofen produljuje vrijeme krvarenja (koje je i dalje unutar normalnog raspona). Budući da u bolesnika s podležim hemostatskim poremećajima to produljenje krvarenja može biti još izraženije, lijekove koji sadrže ibuprofen treba primjenjivati uz oprez u osoba s prirodnim poremećajima koagulacije i onih koji su na terapiji antikoagulansima.

Gastrointestinalno krvarenje, ulkusi i perforacija

Kod primjene svih NSAID-ova prijavljeni su slučajevi gastrointestinalnog krvarenja, ulkusa ili perforacije, koji mogu imati smrtni ishod i nastupiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, uz prethodne upozoravajuće simptome ili teške gastrointestinalne događaje u anamnezi ili bez njih.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracije ili perforacije raste s povećanjem doza NSAID-a, a povećan je i u bolesnika s ulkusima u anamnezi, osobito ako su bili praćeni krvarenjem ili perforacijom kao komplikacijom (vidjeti dio 4.3). Ti bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom.

U tih bolesnika, kao i onih kojima je potrebna istodobna terapija niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli povećati rizik od gastrointestinalnih događaja (vidjeti dio 4.5) treba razmotriti kombinirano liječenje zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe) (vidjeti tekst u nastavku i dio 4.5).

Bolesnici s gastrointestinalnom toksičnošću u anamnezi trebaju prijaviti sve neuobičajene abdominalne simptome (osobito gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama liječenja. Preporučuje se oprez ako bolesnici istodobno uzimaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulkusa ili krvarenja, npr. oralne kortikosteroide, antikoagulanse poput varfarina, selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina ili inhibitore agregacije trombocita poput acetilsalicilatne kiseline (vidjeti dio 4.5).

Ako se u bolesnika koji uzimaju ibuprofen pojave gastrointestinalno krvarenje ili ulkusi, liječenje se mora prekinuti.

NSAIL-ove treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s gastrointestinalnom bolešću (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) u anamnezi jer može doći do pogoršanja tih bolesti (vidjeti dio 4.8). Budući da sadrži ibuprofen, Combafen za djecu treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s porfirijom i varičelama.

Kardiovaskularni trombotski događaji

Klinička ispitivanja ukazuju na to da bi primjena ibuprofena, osobito u visokoj dozi (2400 mg/dan), mogla biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara). Epidemiološka ispitivanja sveukupno ne ukazuju na to da je ibuprofen u niskoj dozi (npr. ≤ 1200 mg/dan) povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca (NYHA stupanj II - III), utvrđenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti ibuprofenom tek nakon pažljivog razmatranja, uz nužno izbjegavanje visokih doza (2400 mg/dan).

Pažljivo razmatranje nužno je i prije uvođenja dugoročnog liječenja u bolesnika s faktorima rizika za kardiovaskularne događaje (npr. hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem), osobito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Hipertenzija

NSAIL-ovi mogu uzrokovati pojavu ili pogoršanje hipertenzije, a bolesnici koji uzimaju antihipertenzive zajedno s NSAIL-ovima mogu imati narušen odgovor na antihipertenzive. Preporučuje se oprez kod propisivanja NSAIL-ova bolesnicima s hipertenzijom. Treba pažljivo pratiti krvni tlak tijekom uvođenja NSAIL-ova i u redovitim intervalima nakon toga.

Zatajenje srca

U nekih bolesnika liječenih NSAIL-ovima zabilježeni su zadržavanje tekućine i edemi; stoga se u bolesnika sa zadržavanjem tekućine ili zatajenjem srca preporučuje oprez.

Teške kožne reakcije

Kod primjene NSAIL-ova rijetko su prijavljene ozbiljne kožne reakcije (neke sa smrtnim ishodom), uključujući ekfolijacijski dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti dio 4.8). Čini se da su bolesnici najvećem riziku od tih reakcija izloženi u ranoj fazi terapije; naime, one su u većini slučajeva nastupile unutar prvog mjeseca liječenja. Kod primjene lijekova koji sadrže ibuprofen prijavljena je akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Liječenje ibuprofenom treba prekinuti čim se pojave znakovi i simptomi teških kožnih reakcija, kao što su kožni osip, lezije na sluznici ili bilo koji drugi znak preosjetljivosti.

Postojeća astma

Lijekovi koji sadrže ibuprofen ne smiju se davati bolesnicima s astmom osjetljivom na acetilsalicilatnu kiselinu te ih treba ih primjenjivati uz oprez u bolesnika s postojećom astmom.

Oftalmološki učinci

Kod primjene NSAIL-ova opaženi su štetni oftalmološki učinci; stoga u bolesnika kod kojih se tijekom liječenja lijekovima koji sadrže ibuprofen razviju smetnje vida treba provesti oftalmološki pregled, uključujući pregled centralnog vidnog polja.

Aseptični meningitis

Kod primjene lijekova koji sadrže ibuprofen samo je rijetko prijavljen aseptični meningitis, i to obično (ali ne uvijek) u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE) ili drugim poremećajima vezivnog tkiva.

Mogući utjecaj na nalaze laboratorijskih pretraga

Paracetamol ne utječe na nalaze laboratorijskih pretraga za koje se koriste suvremeni analitički sustavi. Međutim, postoje određene metode kod kojih postoji mogućnost utjecaja na nalaze laboratorijskih pretraga, kao što je navedeno u nastavku:

Pretrage mokraće:

Paracetamol u terapijskim dozama može utjecati na određivanje vrijednosti 5-hidroksiindolacetatne kiseline (5HIAA), dovodeći do lažno pozitivnih nalaza. Lažno pozitivni nalazi mogu se eliminirati izbjegavanjem uzimanja paracetamola nekoliko sati prije i tijekom prikupljanja uzorka mokraće.

Prikrivanje simptoma podležćih infekcija

Combofen za djecu može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi uvođenje odgovarajućeg liječenja i tako pogoršati ishod infekcije. To je opaženo kod izvanbolnički stečene bakterijske pneumonije i bakterijskih komplikacija povezanih s varicelama. Kad se Combofen za djecu primjenjuje za ublažavanje boli povezane s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkom bi se okruženju bolesnik trebao obratiti liječniku ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Kod dulje primjene analgetika može se pojaviti glavobolja, koja se ne smije liječiti povećavanjem doze lijeka.

Vrućica

Nisu provedena klinička ispitivanja u kojima bi se specifično ocijenila sigurnost ili djelotvornost ovog lijeka s fiksnom kombinacijom doza u snižavanju visoke vrućice. Ovaj lijek nije indiciran za snižavanje visoke vrućice.

Flukloksacilin

Preporučuje se oprez ako se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom jer postoji povećan rizik od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (HAGMA; engl. *High Anion Gap Metabolic Acidosis*), osobito u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, sepsom, malnutricijom i drugim uzrocima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i onih koji primjenjuju maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje, uključujući određivanje vrijednosti 5-oksoprolina u mokraći.

Posebne mjere opreza

Kako bi se izbjegla egzacerbacija bolesti ili insuficijencija nadbubrežnih žlijezda, bolesnicima koji se dugotrajno liječe kortikosteroidima tu bi terapiju trebalo prekinuti postupnim smanjivanjem doze, a ne naglim prestankom primjene kad se u plan liječenja dodaju lijekovi koji sadrže ibuprofen.

Postoje određeni dokazi da lijekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu narušiti plodnost žena utječući na ovulaciju. Taj se učinak povlači nakon prestanka uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.6).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 250 mg/ml tekućeg maltitola. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 9,6 mg propilenglikola u jednom ml, što odgovara količini do 16 mg/kg na dan.

Ovaj lijek sadrži 1 mg soli benzoatne soli u jednom ml.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj je lijek kontraindiciran pri istodobnoj primjeni s drugim lijekovima koji sadrže NSAID, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i acetilsalicilatnu kiselinu u dnevnoj dozi većoj od 75 mg te s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol (vidjeti dio 4.3).

Zabilježene su sljedeće interakcije paracetamola s drugim lijekovima:

- Antikoagulansi (varfarin) – može biti potrebno smanjenje doze ako se paracetamol i antikoagulansi uzimaju tijekom duljeg razdoblja. U tom se slučaju preporučuje redovito kontrolirati INR.
- Tvari koje pospješuju pražnjenje želuca, npr. metoklopramid ili domperidon, povećavaju apsorpciju paracetamola.
- Tvari koje usporavaju pražnjenje želuca, npr. propanterin, antidepresivi s antikolinergičkim svojstvima i narkotički analgetici, smanjuju apsorpciju paracetamola.
- Paracetamol može povisiti koncentracije kloramfenikola u plazmi.
- Rizik od toksičnosti paracetamola može biti povećan u bolesnika koji primaju druge potencijalno hepatotoksične lijekove ili lijekove koji induciraju jetrene mikrosomske enzime, kao što su alkohol i antikonvulzivi (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon).
- Istodobna primjena probenecida može utjecati na izlučivanje paracetamola i promijeniti njegove koncentracije u plazmi. U slučaju istodobne primjene probenecida treba razmotriti smanjenje doze paracetamola.
- Kolestiramin smanjuje apsorpciju paracetamola stoga se ne smije primijeniti unutar 1 sata nakon primjene paracetamola.
- Prijavljena je teška hepatotoksičnost pri terapijskim ili umjereno prekomjernim dozama paracetamola u bolesnika koji su primali izoniazid sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin.
- Nakon primjene paracetamola u bolesnika koji je uzimao zidovudin i kotrimoksazol javila se teška hepatotoksičnost. Istodobna primjena paracetamola i zidovudina može inducirati neutropeniju i hepatotoksičnost. Treba izbjegavati čestu primjenu paracetamola u bolesnika koji se liječe zidovudinom.
- Zbog moguće indukcije metabolizma u jetri, paracetamol može inducirati smanjenje bioraspoloživosti lamotrigina i potencijalno smanjiti njegov terapijski učinak.
- Potreban je oprez kad se paracetamol koristi istodobno s flukloksacilinom jer se njihova istodobna primjena povezuje s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, osobito u bolesnika s faktorima rizika (vidjeti dio 4.4).

Zabilježene su sljedeće interakcije ibuprofena s drugim lijekovima:

- Inhibitori agregacije trombocita i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI; engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) – povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti dio 4.4).
- Antikoagulansi, uključujući varfarin – ibuprofen narušava stabilnost INR-a te može povećati rizik od teškog, a ponekad i smrtonosnog krvarenja, osobito u probavnom sustavu. Bolesnici liječeni varfarinom smiju uzeti ibuprofen samo ako je to apsolutno nužno i u tom ih se slučaju mora pažljivo pratiti.
- Ibuprofen može smanjiti bubrežni klirens i povisiti koncentraciju litija u plazmi.
- Nesteroidni protuupalni lijekovi mogu smanjiti učinak diuretika i antihipertenziva. Diuretici također mogu povećati rizik nefrotoksičnosti NSAID-a. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega), istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora beta-receptora ili antagonista angiotenzina II s

inhibitorom ciklooksigenaze može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući moguće akutno zatajenje bubrega, koje je obično reverzibilno. Takva se kombinacija stoga smije primjenjivati samo s oprezom, osobito u starijih bolesnika. Bolesnike je potrebno uputiti da održavaju odgovarajući unos tekućine i potrebno je razmotriti redovito praćenje testova funkcije bubrega na početku kombinirane terapije.

Istodobna primjena ibuprofena i diuretika koji štede kalij može dovesti do hiperkalijemije.

- Ibuprofen smanjuje klirens metotreksata.
- Ibuprofen može povisiti razine srčanih glikozida u plazmi.
- Ibuprofen može povećati rizik od gastrointestinalnog krvarenja, osobito ako se uzima s kortikosteroidima.
- Rizik nefrotoksičnog učinka ciklosporina povećava se istodobnom primjenom određenih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Slično, ovaj se učinak ne može isključiti za kombinacije ciklosporina s ibuprofenom.
- NSAID-ovi mogu povećati učinak sulfonilureja. Zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije u bolesnika koji su istodobno primjenjivali sulfonilureju i ibuprofen. Tijekom istodobne primjene ibuprofena i sulfonilureje kao mjera opreza preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi.
- NSAID-ovi mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.
- Istodobna primjena ibuprofena s fentoinom može povisiti razine fentoina u serumu.
- Kada se takrolimus primjenjuje istodobno s ibuprofenom povećan je rizik nefrotoksičnosti.
- Kada se NSAID primjeni s zidovudinom povećan je rizik hematološke toksičnosti. Postoje dokazi koji upućuju na povišen rizik od hematoma i hemartroze i hematoma u HIV pozitivnih bolesnika s hemofilijom koji istodobno s ibuprofenom uzimaju zidovudin.
- Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
- Eksperimentalni podaci iz ispitivanja na životinjama upućuju da NSAID mogu povećati rizik od napadaja povezanih s primjenom kinolinskih antibiotika. Bolesnici koji istodobno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove i kinolone mogu biti pod povećanim rizikom razvoja napadaja.
- Istodobna primjena ibuprofena i inhibitora CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat CYP2C9). U jednom ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori CYP2C9), prikazana je 80 – 100% veća izloženost S(+) ibuprofenu. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istodobno primjenjuju snažni inhibitori CYP2C9, osobito kada se visoke doze ibuprofena primjenjuju zajedno s vorikonazolom ili flukonazolom.
- Ginkgo biloba s nesteroidnim protuupalnim lijekovima može povećati rizik od krvarenja.
- Ako se nesteroidni protuupalni lijekovi primjenjuju unutar 8 – 12 dana nakon primjene mifepristona, mogu smanjiti učinak mifepristona.
- Istodobna primjena s ritonavirovom može rezultirati povećanjem koncentracije NSAID-a u plazmi.
- Alkohol, bisfosfonati i okspentifilin (pentoksifilin) mogu pojačati nuspojave probavnog sustava kao i rizik od krvarenja i ulceracija.

Acetilsalicilatna kiselina

Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline načelno se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nuspojava.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da bi ibuprofen mogao kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita pri njihovoj istodobnoj primjeni. Iako postoje nedoumice u svezi s ekstrapolacijom tih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena smanji kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 5.1).

Učinci na laboratorijske pretrage

Paracetamol može utjecati na nalaze laboratorijskih pretraga za određivanje mokraćne kiseline u serumu kod kojih se koristi fosfovolframova kiselina te na nalaze pretraga za određivanje šećera u krvi kod kojih se koristi glukoza-oksidaža-peroksidaza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva s primjenom ovog lijeka u trudnica.

Za ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno utjecati na trudnoću i/ili razvoj zametka/ploda. Podaci iz epidemioloških ispitivanja ukazuju na povećan rizik od spontanog pobačaja i deformacije srca te gastroshize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranom stadiju trudnoće. Apsolutni rizik od kardiovaskularne deformacije povećao se s manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem terapije. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećane stope predimplantacijskih i postimplantacijskih gubitaka te smrti zametka i ploda. Osim toga, u životinja kojima je inhibitor sinteze prostaglandina davan tijekom razdoblja organogeneze prijavljena je povećana incidencija različitih deformacija, uključujući kardiovaskularne deformacije.

Primjena lijeka Combafen za djecu od 20. tjedna trudnoće nadalje može uzrokovati oligohidramnion kao posljedicu poremećaja bubrežne funkcije ploda. Do toga može doći ubrzo nakon uvođenja liječenja, a učinak se obično povlači nakon prekida primjene lijeka. Osim toga, prijavljeni su slučajevi konstrikcije arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prekida liječenja. Stoga se u prvom i drugom tromjesečju trudnoće ibuprofen ne smije primjenjivati, osim u slučajevima kad je to posve nužno. Ako ibuprofen uzima žena koja pokušava zanijeti ili trudnica u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Nakon višednevnog izlaganja lijeku Combafen za djecu od 20. tjedna trudnoće nadalje treba razmotriti prenatalno praćenje zbog moguće pojave oligohidramniona i konstrikcije arterijskog duktusa. Ako se utvrde oligohidramnion ili konstrikcija arterijskog duktusa, liječenje lijekom Combafen za djecu treba prekinuti.

U trećem tromjesečju trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti plod:

- kardiopulmonalnoj toksičnosti (prijevremena konstrikcija/zatvaranje arterijskog duktusa i plućna hipertenzija)
- poremećaju funkcije bubrega (vidjeti prethodni tekst)

a majku i novorođenče na kraju trudnoće:

- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti i pri vrlo niskim dozama
- inhibiciji kontrakcija maternice, što odgađa ili produljuje porod.

Zbog toga je Combafen za djecu kontraindiciran u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 5.3).

Za paracetamol

Velika količina podataka o primjeni paracetamola u trudnica ne ukazuje na razvoj deformacija ni toksičnost za plod/novorodenče. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu *in utero* nisu dala rezultate na temelju kojih bi se mogli donijeti konačni zaključci. Ako je to klinički potrebno, paracetamol se može koristiti tijekom trudnoće, ali ga treba primjenjivati u najnižoj učinkovitoj dozi tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja i što rjeđe.

Dojenje

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali ne u klinički značajnoj količini, a prema dostupnim objavljenim podacima, dojenje nije kontraindicirano.

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Nisu poznati nikakvi štetni učinci za dojenčad.

S obzirom na navedene dokaze, nije potrebno prekidati dojenje radi kratkoročnog liječenja preporučenom dozom ovog lijeka.

Plodnost

Uzimanje ibuprofena može narušiti plodnost žene, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zanijeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili u kojih se istražuju uzroci neplodnosti mora se razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAIL-ova moguće su nuspojave poput omaglice, omamljenosti, umora i smetnji vida. Ako bolesnici imaju te nuspojave, ne smiju upravljati vozilima ni raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Klinička ispitivanja paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmom obloženih tableta u odraslih te paracetamol 32 mg/ml / ibuprofen 9,6 mg/ml oralne suspenzije (Combofen za djecu) u djece ne ukazuju ni na kakve dodatne nuspojave osim onih opaženih uz samo paracetamol ili samo ibuprofen.

Nuspojave se navode prema sljedećim kategorijama učestalosti:

1. vrlo često ($\geq 1/10$)
2. često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
3. manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
4. rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
5. vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
6. nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	vrlo rijetko: egzacerbacije upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	manje često: snižene vrijednosti hemoglobina i hematokrita, epizode krvarenja (npr. epistaksa, menoragija) vrlo rijetko: hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija praćena purpustom ili bez nje)
Poremećaji imunološkog sustava	manje često: serumska bolest, sindrom eritemskog lupusa, Henoch-Schönleinov vaskulitis vrlo rijetko: reakcije preosjetljivosti, uključujući kožni osip i križnu preosjetljivost sa simpatomimeticima
Poremećaji metabolizma i prehrane	manje često: ginekomastija, hipoglikemijska reakcija vrlo rijetko: hipokalijemija, metabolička acidoza ¹
Poremećaji živčanog sustava	često: omaglica, glavobolja, nervoza manje često: depresija, nesanica, smetenost, emocionalna labilnost, somnolencija, aseptični meningitis praćen vrućicom i komom rijetko: parestezija, halucinacije, poremećaj sanjanja vrlo rijetko: paradokсна stimulacija, optički neuritis, poremećaj psihomotoričke funkcije, ekstrapiramidni učinci, tremor i konvulzije
Poremećaji oka	manje često: ambliopija ²
Poremećaji uha i labirinta	često: tinitus vrlo rijetko: vrtoglavica
Srčani poremećaji	često: edem, zadržavanje tekućine vrlo rijetko: palpitacije; tahikardija; aritmija i drugi poremećaji srčanog ritma; hipertenzija, zatajenje srca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često: gusti sekret iz dišnog sustava; u djece podvrgnute tonzilektomiji prijavljen je stridor; hipoksemija vrlo rijetko: astma, egzacerbacija astme, bronhospazam i dispneja

Poremećaji probavnog sustava	često: bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, nelagoda u želucu i povraćanje, flatulencija, konstipacija, manji gubitak krvi iz probavnog sustava koji bi u iznimnim slučajevima mogao uzrokovati anemiju manje često: peptički/gastrointestinalni ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje praćeno simptomima melene i hematemeze ³ ; ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti; gastritis; pankreatitis i peptička bolest vrlo rijetko: ezofagitis, stvaranje crijevnih striktura nalik dijafragmi
Poremećaji jetre i žuči	vrlo rijetko: oštećenje jetre, osobito tijekom dugotrajnog liječenja, zatajenje jetre; poremećaj jetrene funkcije, hepatitis i žutica ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: osip (uključujući makulopapularni tip), pruritus manje često: angioedem rijetko: urtikarija vrlo rijetko: alopecija; hiperhidroza, purpura i fotoosjetljivost; ekfolijacijske dermatoze; bulozne reakcije, uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu; ozbiljne kožne reakcije; teške kožne infekcije i komplikacija mekog tkiva tijekom infekcije varicelom nepoznato: reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često: zadržavanje mokraće rijetko: oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza) ⁵ vrlo rijetko: sterilna piurija (mutna mokraća), različiti oblici nefrotoksičnosti, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno i kronično zatajivanje bubrega ⁶ ; povećan rizik od karcinoma bubrežnih stanica; povećan rizik od završnog stadija bubrežne bolesti u bolesnika koji uzimaju više od 1000 mg na dan
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	manje često: pireksija vrlo rijetko: umor i malaksalost
Pretrage	često: povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti gamaglutamiltransferaze i odstupanja u nalazima testova jetrene funkcije uz paracetamol; povišene vrijednosti kreatinina u krvi i povišene vrijednosti ureje u krvi manje često: povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi, snižene vrijednosti hemoglobina i povećan broj trombocita rijetko: povišene koncentracije mokraćne kiseline u krvi
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	manje često: postoperativno krvarenje nakon tonzilektomije

¹ Metabolička acidoza prijavljena je nakon predoziranja vrlo visokim dozama paracetamola.

² Zabilježeni su zamagljen i/ili oslabljen vid, skotomi i/ili promjene vida u boji, ali te su se nuspojave obično povukle nakon prekida terapije.

³ Peptički/gastrointestinalni ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, praćeno simptomima melene i hematemeze, ponekad su smrtonosni, osobito u starijih osoba.

⁴ Predoziranje paracetamolom može uzrokovati akutno zatajenje jetre, zatajenje, nekrozu jetre i oštećenje jetre.

⁵ Oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza), osobito kod dugotrajne terapije.

⁶ Štetni učinci na bubrege najčešće se bilježe nakon predoziranja i kronične zlorabe (često većeg broja analgetika) ili u svezi s hepatotoksičnošću povezanom s paracetamolom.

Klinička ispitivanja upućuju na to da bi primjena ibuprofena, osobito u visokoj dozi (2400 mg/dan u odraslih) mogla biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Paracetamol:

Nakon predoziranja paracetamolom može doći do oštećenja ili čak zatajenja jetre, osobito u male djece, osoba s jetrenom ili bubrežnom insuficijencijom, osoba s kroničnom malnutricijom ili onih koji uzimaju induktore enzima. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bol u abdomenu. Oštećenje jetre može postati očito 12 do 48 sati nakon ingestije. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može uznapredovati do encefalopatije, kome i smrti. Akutno zatajenje bubrega praćeno akutnom tubularnom nekrozom može se razviti i ako nije prisutno teško oštećenje jetre. Prijavljene su srčane aritmije. U odraslih koji su uzeli 10 g paracetamola ili više ili djece koja su uzela 150 mg/kg paracetamola može doći do oštećenja jetre zbog prekomjernih količina toksičnog metabolita. Također su opažene povišene vrijednosti transaminaza (ALT, AST), laktat dehidrogenaze i bilirubina, uz produljeno protrombinsko vrijeme (12 - 48 sati nakon ingestije). Prag za toksične učinke na jetru može biti snižen ako je prisutan jedan od prethodno navedenih faktora rizika.

Ibuprofen:

Simptomi uključuju mučninu, bol u abdomenu i povraćanje, omaglicu, konvulzije, a rijetko i gubitak svijesti. Kliničke značajke koje može izazvati predoziranje ibuprofenom su depresija središnjeg živčanog sustava i dišnog sustava.

Kod ozbiljnog trovanja može se javiti metabolička acidoza.

Liječenje

Paracetamol:

Brzo liječenje ključno je za zbrinjavanje predoziranja paracetamolom čak i kad nema vidljivih simptoma, zbog rizika od oštećenja jetre, koje može nastupiti nakon nekoliko sati ili čak nekoliko dana. Preporučuje se odmah uvesti liječenje u svih bolesnika koji su uzeli 7,5 g paracetamola ili više u prethodna 4 sata.

Hitan postupak:

- Bolesnika treba odmah hospitalizirati.
- Treba uzeti uzorak krvi radi određivanja početne koncentracije paracetamola u plazmi.
- Treba razmotriti ispiranje želuca.
- Treba primijeniti aktivni ugljen, ako je moguće unutar sat vremena od ingestije.
- Treba što prije primijeniti acetilcistein (intravenski) kao protulijek, ako je moguće unutar 8 sati nakon ingestije. Acetilcistein je najučinkovitiji kada se primjeni unutar prvih 8 sati nakon ingestije prekomjerne doze, a njegov se učinak progresivno smanjuje između 8. i 16. sata nakon predoziranja. Prije se smatralo da nema koristi od uvođenja terapije više od 15 sati nakon predoziranja te da bi se time čak mogao pogoršati rizik od jetrene encefalopatije. Međutim, kasnija se primjena pokazala sigurnom, a ispitivanja provedena u bolesnika liječenih do 36 sati nakon ingestije ukazuju na to da se korisni učinci mogu postići i uz primjenu više od 15 sati nakon predoziranja. Osim toga, pokazalo se da intravenska primjena acetilcisteina bolesnicima kod kojih je već došlo do fulminantnog zatajenja jetre smanjuje pobol i smrtnost. Početna doza acetilcisteina od 150 mg/kg u 200 ml 5%-tne otopine glukoze daje se intravenski (i.v.) tijekom razdoblja od 15 minuta, nakon čega slijedi i.v. infuzija doze od 50 mg/kg u 500 ml

5%-tne otopine glukoze tijekom 4 sata te doza od 100 mg/kg u 1 litri 5%-tne otopine glukoze tijekom 16 sati. Volumen i.v. tekućine treba prilagoditi u djece.

Ibuprofen:

U slučaju akutnog predoziranja želudac treba isprazniti povraćanjem ili ispiranjem, iako će se time vjerojatno izbaciti samo mala količina lijeka ako je od ingestije prošlo više od sat vremena. Budući da je lijek kiseo i izlučuje se mokraćom, teoretski je korisno primijeniti lužinu i potaknuti diurezu. Osim potpornih mjera, primjena oralnog aktivnog ugljena također može pomoći smanjiti apsorpciju i reapsorpciju tableta ibuprofena.

Budući da ozbiljni simptomi mogu postati vidljivi tek 4 ili 5 dana nakon predoziranja, bolesnike treba pažljivo promatrati tijekom duljeg razdoblja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

ATK oznaka: N02BE51 – Ostali analgetici i antipiretici; paracetamol, kombinacije bez psiholeptika.

Mehanizam djelovanja

Iako točno mjesto i mehanizam analgetskog djelovanja paracetamola nisu jasno definirani, izgleda da se analgezija postiže podizanjem praga boli. Potencijalni mehanizam mogao bi uključivati inhibiciju puta dušikova oksida posredovanu različitim neurotransmiterskim receptorima, uključujući N-metil-D-aspartat i tvar P.

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskom, protuupalnom i antipiretičkom aktivnošću. Njegov terapijski učinak kao NSAID je zahvaljujući njegovom inhibicijskom učinku na enzim ciklooksigenazu, koji smanjuje sintezu prostaglandina.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da bi ibuprofen mogao kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita kod njihove istodobne primjene. Neka ispitivanja farmakodinamike pokazala su smanjen učinak acetilsalicilatne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita kad se jednokratna doza ibuprofena od 400 mg uzela unutar 8 sati prije ili unutar 30 minuta nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline s trenutnim oslobađanjem (81 mg). Iako postoje nedoumice u svezi s ekstrapolacijom tih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena smanjiti kardioprotektivni učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline ne može se isključiti. Smatra se da pri povremenom uzimanju ibuprofena klinički značajan učinak nije vjerojatan (vidjeti dio 4.5).

Klinička ispitivanja

Provedeno je otvoreno, ukriženo ispitivanje s primjenom jedne doze zdravim odraslim osobama kako bi se farmakokinetika lijeka Combafen za djecu usporedila s farmakokinetikom srodnog lijeka namijenjenog odraslim osobama (paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obložene tablete). U tom je ispitivanju utvrđeno sljedeće:

- Ukupna izloženost paracetamolu i ibuprofenu (površina ispod krivulje [AUC; engl. *Area Under the Curve*]) bila je jednaka uz Combafen za djecu i paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obložene tablete.
- Vršna koncentracija u plazmi bila je neznatno viša uz Combafen za djecu, dok je vrijeme do postizanja vršne koncentracije bilo jednako.
- Hrana je snizila vršne koncentracije u plazmi i produljila vrijeme do njihova postizanja, osobito za paracetamol.

Provedena su randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja formulacije s kombinacijom ovih djelatnih tvari namijenjene odraslima, u kojima se koristio model akutne zubobolje za postoperativnu bol. Ta su ispitivanja pokazala sljedeće:

- Tijekom razdoblja od 48 sati paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obložene tablete imale su brži nastup djelovanja nego bilo koja od tih dviju djelatnih tvari zasebno te su omogućile bolju analgeziju nego iste dnevne doze paracetamola ($p=0,007$ u mirovanju, $p=0,006$ u pokretu) i ibuprofena ($p=0,003$ u mirovanju, $p=0,007$ u pokretu)
- Sve tri doze koje su se ocjenjivale (pola tablete, jedna tableta ili dvije tablete) bile su učinkovite u usporedbi s placeboom ($p=0,004 - 0,002$), a uz najvišu su dozu (dvije tablete) zabilježeni najviša stopa odgovora (50%), najniži maksimalni VAS rezultat za bol, najdulje vrijeme do primjene lijeka za hitno ublažavanje boli i najniži postotak (%) bolesnika kojima je bio potreban lijek za hitno ublažavanje boli. Sva su se ta mjerila značajno razlikovala u odnosu na placebo ($p < 0,05$).

U randomiziranom, jednostruko slijepom ispitivanju s paralelnim skupinama uspoređivali su se farmakokinetički profil, odgovor na dozu te analgetička učinkovitost i sigurnost visoke i niske doze lijeka Combafen za djecu (paracetamol 32 mg/ml i ibuprofen 9,6 mg/ml oralna suspenzija) u 251 djeteta podvrgnutog tonzilektomiji u kombinaciji s adenoidektomijom ili bez nje (visoka doza: 15 mg/ml paracetamola + 4,5 mg/ml ibuprofena; niska doza: 12 mg/ml paracetamola + 3,6 mg/kg ibuprofena). Na dan kirurškog zahvata bolesnici su primili udarnu dozu (koja je bila dvostruko veća od doze održavanja) 30 minuta prije zahvata. Nakon kirurškog zahvata ispitivani se lijek primjenjivao svakih 4 - 6 sati, pri čemu su se tijekom 24 sata smjele primijeniti najviše 4 doze. U tom je ispitivanju utvrđeno sljedeće:

- Primjena više doze dovela je do dozi proporcionalnog povećanja izloženosti paracetamolu i ibuprofenu u odnosu na nižu dozu, uz srednju vrijednost C_{max} paracetamola od 22,7 $\mu\text{g/ml}$ i srednju vrijednost C_{max} ibuprofena od 29,2 $\mu\text{g/ml}$ u skupini koja je primala visoku dozu. Srednja vrijednost AUC_{0-6h} u skupini koja je primala visoku dozu iznosila je 69,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za paracetamol i 79,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ za ibuprofen. Vršne koncentracije u plazmi u obje skupine dosegnute u isto vrijeme (nakon približno 1,4 sata za obje sastavnice).
- Dodatni lijekovi za ublažavanje boli na dan kirurškog zahvata bili su potrebni manjem broju bolesnika liječenih visokom dozom lijeka Combafen za djecu u odnosu na one liječene niskom dozom lijeka Combafen za djecu (31,4% naspram 47,7%; $p=0,019$).
- Obje su doze pružile ekvivalentnu analgeziju prvi dan nakon kirurškog zahvata.
- Sigurnost lijeka Combafen za djecu ocjenjivala se tijekom razdoblja do 10 dana nakon kirurškog zahvata te je utvrđeno da je bila ekvivalentna u obje liječene skupine.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

I paracetamol i ibuprofen brzo se apsorbiraju iz probavnog sustava i postižu vršne koncentracije u plazmi približno 10 - 60 minuta nakon peroralne primjene.

U ispitivanju provedenom u djece podvrgnute tonzilektomiji peroralna primjena lijeka Combafen za djecu prije kirurškog zahvata dovela je do vršnih koncentracija paracetamola i ibuprofena u plazmi nakon približno 80 minuta.

Brzina apsorpcije paracetamola i ibuprofena iz kombiniranog lijeka neznatno se smanjila kod primjene nakon jela.

Distribucija

Kao i svi lijekovi koji sadrže paracetamol, ovaj se lijek distribuira u većinu tjelesnih tkiva.

Ibuprofen se u velikoj mjeri (90 - 99%) vezuje za proteine u plazmi.

Metabolizam

Paracetamol se opsežno metabolizira u jetri i izlučuje mokraćom, uglavnom kao neaktivni glukuronid i sulfatni konjugati. Manje od 5% izlučuje se nepromijenjeno. Metaboliti paracetamola uključuju sporedni hidroksilirani intermedijar koji ima hepatotoksičnu aktivnost. Taj se aktivni intermedijar detoksicira konjugacijom s glutationom, ali nakon predoziranja paracetamolom može doći do njegova nakupljanja, koje može uzrokovati teško ili čak nepovratno oštećenje jetre ako se ne liječi. Nedonoščad, novorođenčad i mala djeca metaboliziraju paracetamol drukčije nego odrasli, pri čemu prevladava sulfatni konjugat.

Ibuprofen se opsežno metabolizira u neaktivne spojeve u jetri, pretežno glukuronidacijom.

Budući da se metabolički putovi paracetamola i ibuprofena razlikuju, ne bi trebalo doći do interakcija između lijekova pri kojima metabolizam jednog od njih utječe na metabolizam drugoga. U formalnom ispitivanju mogućnosti takve interakcije provedenom na enzimima jetre ljudi nije utvrđena nikakva potencijalna interakcija između tih lijekova koja bi utjecala na metaboličke putove.

U drugom se ispitivanju ocjenjivao učinak ibuprofena na oksidativni metabolizam paracetamola u zdravih dobrovoljaca nakon primjene natašte. Rezultati tog ispitivanja pokazali su da ibuprofen nije promijenio količinu paracetamola koji podliježe oksidativnom metabolizmu jer je količina paracetamola i njegovih metabolita (glutation-, merkapturat-, cistein- glukuronid- i sulfat-paracetamol) bila slična kad se paracetamol primjenjivao sam ili istodobno s ibuprofenom (kao fiksna kombinacija u lijeku Maxigesic[®]). To ispitivanje isključuje sve dodatne rizike od štetnih učinaka hepatotoksičnog metabolita NAPQI na jetru pri primjeni paracetamola istodobno s ibuprofenom.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije paracetamola kreće se u rasponu od približno 1 do 3 sata.

I neaktivni metaboliti i mala količina neizmijenjenog ibuprofena izlučuju se putem bubrega brzo i potpuno, pri čemu se 95% primijenjene doze izluči mokraćom unutar četiri sata nakon ingestije. Poluvrijeme eliminacije ibuprofena iznosi približno 2 sata.

Farmakokinetički odnos

Posebno ispitivanje provedeno radi ocjene mogućih učinaka paracetamola na klirens ibuprofena iz plazme i obratno nije pokazalo nikakve interakcije između lijekova.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ibuprofen

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u pokusima na životinjama prvenstveno se manifestirala u obliku lezija i ulceracija u probavnom traktu. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički relevantne dokaze mutagenog potencijala ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nije pronađen dokaz kancerogenih učinaka ibuprofena. Ibuprofen je uzrokovao inhibiciju ovulacije u kunića i poremećaj usađivanja zametaka kod različitih životinjskih vrsta (kunića, štakora, miša). Eksperimentalna ispitivanja pokazala su da ibuprofen prolazi kroz posteljicu. Pri dozama toksičnima za majku zabilježena je veća incidencija malformacija (oštećenja ventrikulskog septuma).

Ispitivanja u kojima se ocjenjivao rizik za okoliš pokazala su da bi ibuprofen mogao biti opasan za vodeni okoliš, osobito ribe.

Paracetamol

Paracetamol je u hepatotoksičnim dozama pokazao genotoksičan i kancerogeni potencijal (tumori jetre i mokraćnog mjehura) u miševa i štakora. Međutim, smatra se da je to genotoksično i kancerogeno

djelovanje povezano s promjenama u metabolizmu paracetamola kod primjene u visokim dozama/koncentracijama i da ne predstavlja rizik za kliničku primjenu.

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja koja bi bila u skladu s trenutno prihvaćenim standardima za ocjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti.

U ispitivanjima toksičnosti jednokratne i ponovljenih doza provedenima na štakorima istodobna primjena paracetamola i ibuprofena u omjeru koji odgovara onomu u lijeku Combofen za djecu (tj. omjer paracetamola i ibuprofena od 3,3:1) i pri razinama doze približno jednakima onima koje bolesnici primaju kod primjene lijeka Combofen za djecu u maksimalnoj preporučenoj dozi nije povećala rizik od gastrointestinalne ni bubrežne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (E330)

glicerol (E422)

maltitol, tekući (E965)

polisorbat 80 (E433)

natrijev benzoat (E211)

natrijev citrat dihidrat (E311)

sukraloza (E955)

Vivapur MCG 591P (mikrokristalična celuloza [E460] i karmelozanatrij [E466])

ksantanska guma (E415)

aroma za prikrivanje okusa*

aroma jagode*

slatka aroma*

aroma vanilije*

karmin (E120)

pročišćena voda

*Sadrži propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Rok valjanosti lijeka u uporabi je 3 mjeseca kad se čuva na temperaturi od 25°C ili nižoj.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Combofen za djecu je dostupan u jantarnim PET bočicama s čepom koje sadrže 100 ml ili 200 ml suspenzije, zatvorenima polietilenskim zatvaračem s navojom sigurnim za djecu. Za primjenu doze koristi se polietilenska/polipropilenska odmjerna štrcaljka volumena 5 ml (na kojoj su koraci od 0,5 ml označeni brojevima, a koraci od 0,1 ml crticama).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ovaj lijek može predstavljati opasnost za okoliš (vidjeti dio 5.3).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Swixx Biopharma Kft.
Árpád fejedelem útja 26-28.
1023 Budimpešta
Mađarska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-555918566

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.ožujka 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/