

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 10 mg paracetamola i 3 mg ibuprofena (u obliku natrijevog dihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

35 mg natrija u 100 ml (0,35 mg/ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina, bez vidljivih čestica, s pH 6,3-7,3 i osmolalnošću od 285-320 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je indicirana u odraslih za kratkotrajno simptomatsko liječenje akutne boli umjerenog intenziteta, kad se intravenski put primjene smatra klinički potrebnim i/ili kada drugi putevi primjene nisu mogući.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Za intravensku i kratkotrajnu primjenu do najdulje dva dana. Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti dio 4.4.).

Odrasli (tjelesne težine >50 kg)

Primijeniti jednu bočicu (100 ml) Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju u obliku 15-minutne infuzije svakih 6 sati, prema potrebi. Ne smije se prekoračiti ukupna dnevna doza od četiri bočice (400 ml), odnosno 4000 mg (4 g) paracetamola i 1200 mg ibuprofena.

Odrasli (tjelesne težine ≤50 kg)

Odrasle osobe težine 50 kg ili manje treba dozirati ovisno o tjelesnoj težini, 1,5 ml/kg u obliku 15-minutne infuzije svakih 6 sati, prema potrebi. To odgovara pojedinačnoj maksimalnoj dozi od 75 ml (ukloniti preostali lijek u bočici) i ukupnoj dnevnoj dozi od 3000 mg (3 g) paracetamola i 900 mg ibuprofena.

Pedijatrijska populacija

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je kontraindicirana u bolesnika mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.3.).

Posebne populacije

Starije osobe

Doziranje u starijeg bolesnika treba provesti uz oprez, obično započinjući s nižim dozama i imajući na umu veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca, kao i pridružene bolesti ili druge medikamentozne terapije.

U starijih osoba postoji povećan rizik od ozbiljnih posljedica nuspojava. Ako se smatra da je primjena NSAIL lijeka nužna, treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu tijekom najkraćeg vremena.

Liječenje je potrebno revidirati u pravilnim razmacima i, ako se nije pokazalo korisnim ili dođe do razvoja intolerancije, prekinuti. Bolesnika treba redovito nadzirati zbog mogućnosti krvarenja u probavnom sustavu tijekom liječenja NSAIL lijekovima.

Oštećenje bubrega

Potreban je s oprez kod doziranje ibuprofena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Ovaj je lijek kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Doziranje se mora procjenjivati individualno. Početnu dozu treba sniziti u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega. Potrebno je koristiti najnižu dozu tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. Bubrežnu funkciju treba nadzirati (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Oštećenje jetre

Primjena paracetamola u dozama višim od preporučenih može dovesti do hepatotoksičnosti, pa čak i do zatajenja jetre i smrti. U bolesnika s dodatnim čimbenicima rizika za hepatotoksičnost, poput hepatocelularne insuficijencije, kroničnog alkoholizma, kronične pothranjenosti (niske rezerve glutaciona u jetri) ili dehidracije, ne smije se prekoračiti ukupna dnevna doza paracetamola od 3000 mg (3 g).

Ovaj je lijek kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.3.). Bolesnike sa simptomima i/ili znakovima koji upućuju na disfunkciju jetre ili s abnormalnim vrijednostima funkcijskih testova jetre treba motriti zbog mogućnosti razvoja teže jetrene reakcije za vrijeme liječenja ibuprofenom i primjenu lijeka Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju prekinuti. Ako se jave klinički znakovi i simptomi jetrene bolesti ili systemske manifestacije (npr. eozinofilija, osip itd.), primjenu lijeka Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju treba prekinuti.

Način primjene

Comboval 1000 mg/300 mg otopinu za infuziju davati kao 15-minutnu intravensku infuziju.

Za izvlačenje otopine iz bočice koristiti iglu od 0,8 mm (igla veličine 21G) i okomito probušiti čep na posebno naznačenom mjestu.

U bolesnika tjelesne težine manje od 50 kg kojima nije potrebna cijela bočica (100 ml), treba primijeniti odgovarajuću količinu, a preostalu otopinu ukloniti (također vidjeti dio 6.6.).

Kao i kod svih otopina koje dolaze u staklenim bočicama, potreban je strogi nadzor, osobito pri kraju infuzije, neovisno o putu primjene. Nadzor pri kraju infuzije naročito se odnosi na centralni put primjene infuzija kako bi se izbjegla zračna embolija.

4.3. Kontraindikacije

Ovaj lijek je kontraindiciran za primjenu:

- u bolesnika s poznatom reakcijom preosjetljivosti na paracetamol, ibuprofen, druge NSAIL ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj IV),
- u bolesnika alkoholičara, jer kronično prekomjerno pijenje alkohola može povećati opasnost od oštećenja jetre paracetamolom,

- u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju astmu, urtikarije ili alergijske reakcije nakon uzimanja acetilsalicilatne kiseline ili drugih NSAIL,
- u bolesnika s anamnezom gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije povezanih s prethodnim NSAIL liječenjem,
- u bolesnika s aktivnim peptičkim vrijedom/krvarenjem, odnosno recidivirajućim peptičkim vrijedom/krvarenjem u povijesti bolesti (dvije ili više dokazanih epizoda ulceracija ili krvarenja),
- u bolesnika s teškim zatajenjem jetre ili teškim zatajenjem bubrega (vidjeti dio 4.4.),
- u bolesnika s cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem,
- u bolesnika s poremećajima koagulacije i stanjima koja uključuju povećanu sklonost krvarenju,
- u bolesnika s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, proljevom ili nedovoljnim unosom tekućine),
- tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.6.),
- u bolesnika mlađih od 18 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nuspojave se mogu minimizirati primjenom najniže učinkovite doze tijekom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma. Ovaj lijek namijenjen je za kratkotrajnu primjenu i ne preporučuje se uzimati lijek dulje od 2 dana.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju i NSAIL lijekova, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2.

Kako bi se izbjegao rizik od predoziranja,

- provjerite sadrže li drugi lijekovi paracetamol,
- pridržavajte se maksimalnih preporučenih doza (vidjeti dio 4.2.).

Kardiovaskularni trombotski događaj

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (primjerice infarkta miokarda ili moždanog udara). Općenito, epidemiološka ispitivanja ne upućuju na to da bi ibuprofen u niskoj dozi (npr. 1200 mg/dan) bio povezan s povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja.

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

Temeljito razmatranje također je potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularne događaje (primjerice hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolešću, pušenjem), naročito ako su potrebne visoke doze ibuprofena (2400 mg/dan).

Oštećenje funkcije jetre

Primjena paracetamola u višim dozama od preporučenih može dovesti do hepatotoksičnosti, pa čak i do zatajenja jetre i smrti. Također, u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili poviješću jetrenih bolesti, a koji su na dugotrajnom liječenju ibuprofenom ili paracetamolom, treba redovito pratiti jetrene funkcije, jer je dokazano da ibuprofen ima mali i prolazni učinak na jetrene enzime. Sniženje doze preporučuje se u bolesnika koji pokazuju znakove pogoršanja jetrene funkcije. Liječenje treba prekinuti u onih bolesnika koji razviju teško zatajenje jetre (vidjeti dio 4.3.).

Teške jetrene reakcije, uključujući žuticu i slučajeve hepatitisa sa smrtnim ishodom, iako rijetko, zabilježene su s ibuprofenom kao i kod drugih NSAIL lijekova. Ako se abnormalne vrijednosti funkcijskih testova jetre ponove ili pogoršaju, razviju klinički znakovi i simptomi bolesti jetre, ili ako se pojave sistemske manifestacije (npr. eozinofilija, osip itd.), liječenje ibuprofenom treba prekinuti.

Za obje djelatne tvari prijavljeno je da izazivaju hepatotoksičnost, pa čak i zatajenje jetre, osobito paracetamol.

Oštećenje funkcije bubrega

Paracetamol se može koristiti u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću bez prilagodbe doze. Postoji minimalan rizik od toksičnosti paracetamola u bolesnika s umjerenim do teškim zatajenjem bubrega. Međutim, za ibuprofen komponentu ovog lijeka treba biti oprezan kod započinjanja liječenja ibuprofenom u bolesnika s dehidracijom. Dva glavna metabolita ibuprofena izlučuju se uglavnom urinom, a oštećenje bubrežne funkcije može rezultirati njihovim nakupljanjem. Značajnost toga nije poznata. Za NSAIL lijekove je prijavljeno da izazivaju nefrotoksičnost u različitim oblicima: intersticijski nefritis, nefrotički sindrom i zatajenje bubrega. Oštećenje bubrega uslijed primjene ibuprofena obično je reverzibilno. U bolesnika s oštećenjem bubrega, srca ili jetre, onih koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore i starijih osoba potreban je oprez, jer primjena NSAIL može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. U tih bolesnika dozu treba održavati što je moguće nižom, a bubrežnu funkciju treba pratiti. U onih bolesnika koji razviju teško zatajenje bubrega liječenje treba prekinuti (vidjeti dio 4.3.).

Kombinacija upotrebe ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora, protuupalnih lijekova i tiazidnih diuretika

Istodobnom primjenom ACE inhibitora (ACE-inhibitora ili antagonista angiotenzinskog receptora), protuupalnog lijeka (NSAIL ili COX-2 inhibitora) i tiazidnog diuretika raste rizik od oštećenja bubrega. To uključuje primjenu lijekova s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari iz više od jedne klase lijekova. Uz kombiniranu primjenu ovih lijekova potrebno je pojačano praćenje vrijednosti kreatinina u serumu, osobito ako je riječ o fiksnoj kombinaciji. Kombinaciju lijekova iz ove tri skupine treba primjenjivati uz oprez, osobito u starijih osoba ili onih s već postojećim oštećenjem bubrega.

Starije osobe

Nije potrebno sniženje preporučene doze. Međutim, potreban je oprez kod primjene ibuprofena. Zbog povećanog rizika od nuspojava (osobito zatajenja srca, gastrointestinalne ulceracije i oštećenja bubrega), odrasle osobe starije od 65 godina ne bi trebale uzimati ibuprofen bez razmatranja komorbiditeta i konkomitantne terapije.

Hematološki učinci

Krvne diskrazije zabilježene su rijetko. Bolesnici na dugotrajnom liječenju ibuprofenom trebaju imati redoviti hematološki nadzor.

Anafilaktoidne reakcije

Kao uobičajena praksa tijekom intravenske infuzije, preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika, osobito na početku infuzije, kako bi se otkrila bilo kakva anafilaktička reakcija izazvana djelatnom ili pomoćnim tvarima.

Ozbiljne akutne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaktički šok) zabilježene su vrlo rijetko. Na prve znakove reakcije preosjetljivosti nakon primjene Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju, liječenje treba prekinuti i uspostaviti simptomatsko liječenje. Osposobljeno osoblje mora pokrenuti medicinski zahtijevane mjere, u skladu s simptomima.

Poremećaji koagulacije

Kao i drugi NSAIL, ibuprofen može inhibirati agregaciju trombocita. Pokazalo se da ibuprofen produljuje vrijeme krvarenja (ali u granicama normale) u zdravih ispitanika. Budući da ovaj produljeni učinak krvarenja može biti pretjeran u bolesnika s oštećenjima hemostaze u podlozi, lijekove koji sadrže ibuprofen treba koristiti uz oprez u osoba s intrinzičkim oštećenjem koagulacije i onih na antikoagulacijskoj terapiji. Bolesnike s poremećajima koagulacije ili one koji su podvrgnuti operativnom zahvatu treba nadzirati, osobito bolesnike neposredno nakon velikih operacija.

Gastrointestinalni događaji

Krvarenja, ulceracije ili perforacije u probavnom sustavu, koje mogu imati i smrtni ishod, prijavljeni su za sve NSAIL i mogući su bilo kada tijekom njihove primjene, mogu se javiti s ili bez upozoravajućih simptoma i bez obzira na prijašnje anamnestičke podatke o ozbiljnim događajima probavnog sustava.

Rizik od krvarenja, ulceracija ili perforacija u probavnom sustavu raste s povećanjem doze NSAIL lijeka u bolesnika u kojih postoje anamnestički podaci o vrijeđu, osobito s razvojem komplikacija kao što su krvarenje ili perforacija (vidjeti dio 4.3.) i u starijih bolesnika. Takvi bolesnici bi trebali započeti liječenje s najnižom mogućom dozom.

U ovih bolesnika, kao i u bolesnika kojima je neophodno liječenje acetilsalicilatnom kiselinom u niskoj dozi, ili drugim lijekovima koji mogu povećati rizik od nuspojava u probavnom sustavu (vidjeti u nastavku i dio 4.5.), potrebno je razmotriti kombiniranu terapiju sa zaštitnim lijekovima (npr. mizoprostolom ili inhibitorima protonske pumpe). Bolesnici u kojih postoje anamnestički podaci koji bi upućivali na bolest probavnog trakta (osobito starije osobe), trebaju prijaviti svaki neuobičajeni abdominalni simptom (osobito krvarenja iz probavnog sustava), posebno na početku liječenja.

Potreban je oprez u bolesnika u kojih se istodobno primjenjuju lijekovi koji mogu povećati rizik od nastanka vrijeđa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi kao varfarin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina ili antitrombotici kao acetilsalicilatna kiselina (vidjeti dio 4.5.).

Zbog komponente ibuprofena, Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s anamnezom gastrointestinalnih bolesti (ulcerozni kolitis, Crohnova bolest) te u bolesnika s porfirijom, jer je moguća egzacerbacija tih bolesti.

U starijih osoba postoji povećana učestalost nuspojava na NSAIL, osobito krvarenja i perforacija u probavnom sustavu, koja mogu imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.2.).

Ako tijekom primjene Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju dođe do gastrointestinalnih krvarenja ili ulceracija, primjenu lijeka treba prekinuti.

Hipertenzija

NSAIL mogu dovesti do pojave nove hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije, a bolesnici koji uzimaju antihipertenzivne lijekove s NSAIL mogu imati oslabljen odgovor na antihipertenzive. Savjetuje se oprez pri propisivanju NSAIL lijekova bolesnicima s hipertenzijom. Krvni tlak treba pažljivo pratiti na početku liječenja NSAIL, a kasnije u pravilnim razmacima.

Zatajenje srca

U bolesnika u kojih postoje zadržavanje tekućine ili zatajenje srca potreban je oprez, budući da je pri primjeni NSAIL lijekova primijećeno zadržavanje tekućine i nastanak edema.

Ozbiljne kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, vrlo rijetko su zabilježene uz primjenu NSAIL lijekova. Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) prijavljena je povezano s liječenjem lijekovima koji sadrže ibuprofen. Izgleda da su bolesnici izloženi najvećem riziku od ovih reakcija na početku liječenja, jer se one u većini slučajeva javljaju unutar prvog mjeseca primjene.

Bolesnike treba upoznati sa znakovima i simptomima ozbiljnih reakcija na koži i uputiti ih da se kod prve pojave kožnog osipa ili bilo kojeg drugog znaka preosjetljivosti savjetuju s liječnikom.

U iznimnim slučajevima, vodene kozice mogu biti uzrok ozbiljnim infektivnim komplikacijama kože i mekih tkiva. Do danas se uloga NSAIL lijekova u pogoršanju ovih infekcija ne može isključiti. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju u slučaju vodenih kozica.

Astma u anamnezi

Lijekovi koji sadrže ibuprofen ne smiju se davati bolesnicima s astmom osjetljivom na acetilsalicilatnu kiselinu i trebaju se koristiti uz oprez u bolesnika koji već boluju od astme.

Oftalmološki učinci

Uočeni su štetni oftalmološki učinci NSAIL lijekova; u skladu s tim, bolesnici koji razvijaju poremećaje vida tijekom liječenja lijekovima koji sadrže ibuprofen trebali bi obaviti oftalmološki pregled.

Aseptički meningitis

Za lijekove koji sadrže ibuprofen aseptički meningitis je prijavljen rijetko, obično, ali ne uvijek, u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) i miješanom bolesti vezivnog tkiva.

Moguća interferencija s laboratorijskim testovima

Koristeći trenutne analitičke sustave, paracetamol ne uzrokuje smetnje u laboratorijskim testovima. Međutim, postoje određene metode za koje postoji mogućnost laboratorijskih interferencija, kako je opisano u nastavku:

Testovi iz urina

Paracetamol u terapijskim dozama može ometati određivanje 5-hidroksindol-octene kiseline (5HIAA), uzrokujući lažno pozitivne rezultate. Lažni rezultati se mogu eliminirati izbjegavanjem uzimanja paracetamola nekoliko sati prije i tijekom uzimanja uzorka urina.

Prikrivanje simptoma infekcije

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju može prikriti simptome infekcije, što može dovesti do kasnijeg započinjanja odgovarajućeg liječenja i time pogoršati ishod infekcije. Ovo je uočeno kod bakterijskih upala pluća i kod bakterijskih komplikacija vodenih kozica. Kada se Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju primjenjuje u svrhu liječenja vrućice ili ublažavanja boli povezanih s infekcijom, savjetuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim uvjetima bolesnik bi se trebao posavjetovati s liječnikom ako se simptomi nastave ili pogoršaju.

Flukloksacilinom

Preporučuje se oprez kada se paracetamol primjenjuje istodobno s flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze s povišenim anionskim procjepom (engl. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), posebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, pothranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. kronični alkoholizam), kao i u onih koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pomno praćenje, uključujući pretragu mjerenja 5-oksoprolina u urinu.

Produljena primjena analgetika

Pri produljenoj primjeni analgetika može se javiti glavobolja koja se ne smije liječiti povećanjem doze lijeka.

Posebne mjere opreza

Postoje dokazi da lijekovi koji inhibiraju sintezu ciklooksigenaze/prostaglandina mogu smanjiti plodnost žena djelovanjem na ovulaciju. Učinak se povlači nakon prestanka uzimanja lijeka.

Ibuprofen treba koristiti samo nakon pažljivog razmatranja omjera rizika i koristi u bolesnika s prirođenim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija).

Nuspojave vezane uz djelatne tvari, osobito one koje se odnose na probavni sustav ili središnji živčani sustav, mogu biti povećane istodobnom primjenom NSAIL lijekova i alkohola.

Potreban je oprez u bolesnika s određenim stanjima koja se mogu pogoršati:

- u bolesnika koji alergijski reagiraju na druge tvari, jer imaju povećani rizik od razvoja reakcija preosjetljivosti za vrijeme primjene ovog lijeka.

- u bolesnika koji boluju od hunjavice, nosnih polipa ili kroničnih opstruktivnih respiratornih poremećaja, budući da kod njih postoji povećan rizik od pojave alergijske reakcije. Mogu se manifestirati kao napadaji astme (tzv. Analgeticima izazvana astma), Quinckeov edem ili urtikarija.

Ovaj lijek sadrži 35,06 mg natrija po 100 ml, što odgovara 1,75% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ovaj lijek kontraindiciran je u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, salicilate ili s bilo kojim drugim protuupalnim lijekovima (NSAIL), osim ako drugačije preporučuje liječnik.

Ibuprofen:

Kao i kod drugih lijekova koji sadrže ibuprofen, sljedeće kombinacije s Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju treba izbjegavati:

- *Dikumarol skupina:* NSAIL lijekovi mogu pojačati učinak antikoagulansa poput varfarina. Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen pojačava učinak varfarina na vrijeme krvarenja. NSAIL i dikumarol skupina metaboliziraju se istim enzimom, CYP2C9.
- *Antitrombotici:* NSAIL se ne smiju kombinirati s antiagregacijskim tvarima poput tiklopidina zbog aditivne inhibicije funkcije trombocita (vidjeti u nastavku).
- *Metotreksat:* NSAIL inhibiraju tubularnu sekreciju metotreksata, uslijed čega može doći do metaboličke interakcije sa smanjenim klirensom metotreksata. Rizik od moguće interakcije NSAIL lijekova i metotreksata također treba uzeti u obzir kod liječenja niskim dozama metotreksata, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega. Kadgod se kombinira terapija, potrebno je nadzirati funkciju bubrega. Ako se NSAIL i metotreksat daju u roku od 24 sata potreban je oprez, jer se razine metotreksata u plazmi mogu povećati, uslijed čega može doći do povećane toksičnosti. Prema tome, kod liječenja visokim dozama metotreksata uvijek treba izbjegavati propisivanje NSAIL lijekova.
- *Acetilsalicilatna kiselina:* Istodobna primjena ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline općenito se ne preporučuje zbog veće mogućnosti nupojava. Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Iako postoje nesigurnosti glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da redovita, dugotrajna primjena ibuprofena može 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 5.1.).
- *Litij:* Ibuprofen smanjuje bubrežni klirens litija, zbog čega razina litija u serumu može porasti. Kombinaciju treba izbjegavati, osim ako se ne mogu raditi česte provjere litija u serumu i prema potrebi smanjiti doze litija.
- *Srčani glikozidi:* NSAIL lijekovi mogu pogoršati zatajenje srca, smanjiti glomerularnu filtraciju i povećati razinu glikozida u plazmi (npr. digoksin).
- *Mifepriston:* Do smanjenja djelotvornosti lijeka teoretski može doći zbog antiprostaglandinskih svojstava nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), uključujući i acetilsalicilatnu kiselinu. Ograničeni dokazi upućuju na to da istodobna primjena NSAIL lijekova na dan primjene prostaglandina ne utječe negativno na učinke mifepristona ili prostaglandina na dozrijevanje cerviksa ili kontraktilnost maternice i ne smanjuje kliničku djelotvornost medicinskog prekida trudnoće
- *ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II:* Istodobna primjena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzina II s lijekovima koji inhibiraju ciklooksigenazu-2 u nekih bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s oslabljenom funkcijom bubrega) može dovesti do daljnjeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući mogućnost akutnog zatajenja bubrega, koje je najčešće reverzibilno. Ove interakcije treba uzeti u obzir u bolesnika koji uzimaju koksibe istodobno s ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Stoga, pri

istodobnoj primjeni potreban je oprez, osobito u starijih bolesnika. Bolesnici trebaju biti odgovarajuće hidrirani i potrebno je razmotriti mogućnost redovnog praćenja funkcije bubrega na početku liječenja i periodički tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4.).

- *Beta blokatori*: NSAIL djeluju na antihipertenzivni učinak lijekova koji blokiraju beta adrenoceptore.
- *Sulfonilureja*: Zabilježeno je nekoliko slučajeva hipoglikemije u bolesnika koji uzimaju sulfonilureju i ibuprofen.
- *Zidovudin*: Dokazano je da u HIV-pozitivnih bolesnika s hemofilijom uzimanje ibuprofena sa zidovudinom dovodi do povećanog rizika od nastanka hemartroza i hematoma.
- *Kinolonski antibiotici*: Ispitivanja na životinjama pokazala su da NSAIL lijekovi mogu povećati rizik od konvulzija povezanih s kinolonskim antibioticima. Bolesnici koji uzimaju NSAIL lijekove i kinolonske antibiotike mogu imati povećan rizik od razvoja konvulzija.
- *Tiazidi, pripravci povezani s tiazidima i diuretici Henleove petlje*: NSAIL lijekovi mogu smanjiti diuretički učinak furosemida i bumetanida, vjerojatno inhibicijom sinteze prostaglandina. Također mogu smanjiti antihipertenzivni učinak tiazida.
- *Diuretici koji štede kalij*: Istodobna primjena može dovesti do hiperkalijemije.
- *Aminoglikozidi*: NSAIL lijekovi mogu smanjiti lučenje aminoglikozida.
- *Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)*: SSRI i NSAIL lijekovi uzrokuju povećani rizik od krvarenja, npr. iz probavnog sustava. Taj se rizik povećava uz kombinirano liječenje. Mehanizam može biti povezan sa smanjenim unosom serotonina u trombocite (vidjeti dio 4.4.).
- *Ciklosporin*: Smatra se da istodobna primjena NSAIL lijekova i ciklosporina može povećati rizik od nefrotoksičnosti uslijed smanjene sinteze prostaciklina u bubregu. U skladu s tim, u slučaju kombiniranog liječenja, bubrežna funkcija mora se pažljivo pratiti.
- *Kaptopril*: Eksperimentalni podaci pokazuju da ibuprofen suzbija učinak kaptoprila na izlučivanje natrija.
- *Takrolimus*: Smatra se da istodobna primjena NSAIL lijekova i takrolimusa može povećati rizik od nefrotoksičnosti zbog smanjene sinteze prostaciklina u bubregu. U skladu s tim, u slučaju kombiniranog liječenja, bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti.
- *Kortikosteroidi*: Istodobnim liječenjem povećava se rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.
- *CYP2C9 inhibitori*: Istodobna primjena ibuprofena s inhibitorima CYP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (supstrat CYP2C9). U ispitivanju s vorikonazolom i flukonazolom (inhibitorima CYP2C9) prikazano je povećano izlaganje S (+) - ibuprofenu za oko 80 do 100%. Smanjivanje doze ibuprofena trebalo bi razmotriti kada se istodobno primjenjuju snažni inhibitori CYP2C9, osobito ako se ibuprofen u visokoj dozi daje s vorikonazolom ili flukonazolom.
- *Fenitoin*: Plazmatske razine fenitoina u plazmi mogu se povećati tijekom istodobnog liječenja s ibuprofenom i stoga rizik od toksičnosti može porasti.
- *Probenecid i sulfinpirazon*: Lijekovi koji sadrže probenecid ili sulfinpirazon mogu odgoditi izlučivanje ibuprofena.
- *Biljni ekstrakti*: Ginkgo biloba može povećati rizik kod istodobne primjene NSAIL lijekova.

Paracetamol:

- Probenecid izaziva skoro dvostruko smanjenje klirensa paracetamola tako što inhibira njegovu konjugaciju s glukuronskom kiselinom. Kod istodobne primjene s probenecidom, treba razmotriti smanjenje doze paracetamola.
- Lijekovi koji induciraju enzime, poput određenih antiepileptika (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) smanjuju AUC paracetamola u plazmi za približno 60% u farmakokinetičkim ispitivanjima. Ostale tvari sa svojstvima induciranja enzima (tj. rifampicin, *Hypericum*) također mogu dovesti do smanjenja koncentracija paracetamola. Osim toga, rizik od oštećenja jetre tijekom liječenja najvećom preporučenom dozom paracetamola vjerojatno je veći u bolesnika koji uzimaju lijekove koji induciraju enzime.
- Zidovudin može utjecati na metabolizam paracetamola i obrnuto, što može povećati toksičnost oba lijeka.

- Antikoagulacijski lijekovi (varfarin) - može biti potrebno smanjenje doze ako se paracetamol i antikoagulansi uzimaju dulje vrijeme.
- Zabilježena je teška hepatotoksičnost uz terapijske doze ili umjereno predoziranje paracetamolom u bolesnika koji su primali izonijazid sam ili s drugim lijekovima za tuberkulozu
- Paracetamol može utjecati na farmakokinetiku kloramfenikola. Praćenje razine kloramfenikola u plazmi preporučuje se ako se kombinira paracetamol s injekcijama kloramfenikola.
- Etanol povećava toksičnost paracetamola, vjerojatno poticanjem stvaranja hepatotoksičnih produkata porijeklom od paracetamola u jetri
- Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni paracetamola i flukloksacilina jer je istodobno uzimanje tih lijekova povezano s metaboličkom acidozom s povišenim anionskim procjepom, posebno u bolesnika u kojih su prisutni čimbenici rizika (vidjeti dio 4.4).

Učinci na laboratorijske testove

Primjena paracetamola može utjecati na testove za određivanje mokraćne kiseline u krvi metodom fosfotungstične kiseline i na određivanje glukoze u krvi metodom oksidazaperoksidaze.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni ovog lijeka u trudnica. Zbog komponente ibuprofena, Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je kontraindicirana tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti u nastavku).

Za ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno utjecati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških ispitivanja pokazuju povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i gastrohize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od razvoja kardiovaskularnih malformacija je povećan s manje od 1% na približno 1,5%. Pretpostavlja se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. Kod životinja, rezultati primjene inhibitora sinteze prostaglandina su pokazali veći gubitak ploda i prije i poslije njegove implantacije u stijenku maternice te povećanje embrio/fetalne smrtnosti. Osim toga, kod životinja koje su dobivale inhibitore sinteze prostaglandina tijekom razdoblja organogeneze, zabilježena je povećana učestalost različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne. Od dvadesetog tjedna trudnoće nadalje, primjena Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju može uzrokovati oligohidramnion koji je posljedica fetalne bubrežne disfunkcije. To se može dogoditi ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, postoje izvješća o suženju duktusa arteriosusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prestanka liječenja.

Stoga, tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće ne bi se trebala primjenjivati Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju., osim ukoliko je to nužno potrebno. Ako Comboval 1000 mg/300 mg otopinu za infuziju prima žena koja pokušava začeti ili je u prvom i drugom tromjesečju trudnoće, dozu treba održavati što nižom, a trajanje liječenja što kraćim. Antenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije duktusa arteriosusa treba razmotriti nakon izloženosti Comboval 1000 mg/300 mg otopini za infuziju tijekom nekoliko dana od dvadesetog tjedna trudnoće nadalje. Primjenu Comboval 1000 mg/300 mg otopine za infuziju treba prekinuti ukoliko se otkrije oligohidramnion ili konstrikcija duktusa arteriosusa.

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

- kardiopulmonarnoj toksičnosti (prijevremenoj konstrikciji/zatvaranju duktusa arteriosusa i plućnoj hipertenziji);
- renalnoj disfunkciji (vidjeti gore);
- mogućem produljenju vremena krvarenja, antiagregacijskom učinku koji se može pojaviti i u vrlo niskim dozama,
- inhibiciji kontrakcije maternice koja uzrokuje odgođene ili produljene trudove.

Shodno tome, Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je kontraindicirana u trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3 i 5.3).

Za paracetamol

Velika količina podataka u trudnica koje koriste paracetamol ne ukazuje na pojavu malformacija niti fetoneonatalni toksični učinak. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja u djece izložene paracetamolu *in utero* pokazuju nejasne rezultate. U slučaju kliničke potrebe paracetamol se može primijeniti tijekom trudnoće, no treba primjenjivati najnižu učinkovitu dozu kroz najkraće moguće vrijeme i s najnižom mogućom učestalošću primjene.

Dojenje

Paracetamol se izlučuje u majčino mlijeko, ali u klinički neznčajnoj količini. Prema dostupnim objavljenim podacima dojenje nije kontraindicirano, sve dok se ne prekorači preporučena doza.

Ibuprofen i njegovi metaboliti se mogu pojaviti u majčinom mlijeku samo u niskim koncentracijama. S terapijskim dozama tijekom kratkotrajnog liječenja, rizik od utjecaja na novorođenče čini se malo vjerojatnim.

S obzirom na gore navedeno, prekid dojenja obično nije potreban kod kratkotrajne primjene ibuprofena u preporučenim dozama.

Plodnost

Primjena lijeka može smanjiti plodnost žena i ne preporučuje se ženama koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju problema sa začećem ili koje prolaze testove utvrđivanja neplodnosti treba razmotriti prekid uzimanja lijeka.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nakon uzimanja NSAIL lijekova moguće su nuspojave poput omaglice, omamljenosti, umora i smetnji vida. Bolesnici u kojih se razviju te nuspojave ne smiju voziti ni upravljati strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima s Comboval 1000 mg/300 mg otopinom za infuziju i paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmom obloženim tabletama nisu zabilježene dodatne nuspojave osim onih koje su zabilježene za paracetamol ili ibuprofen pojedinačno.

Nuspojave navedene u nastavku prikazane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava sustava i učestalosti:

Vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Infekcije i infestacije	Vrlo rijetko: Egzacerbacija upala povezanih s infekcijom (npr. razvoj nekrotizirajućeg fascitisa) opisana je kao vremenski povezana sa sistemskom upotrebom NSAIL lijekova
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često: Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Iako nije utvrđena uzročna veza, tijekom liječenja lijekom zabilježene su epizode krvarenja (npr. epistaksa, menoragija) Vrlo rijetko: Nakon primjene ibuprofena prijavljeni su hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija sa purpurom ili bez nje), ali nisu nužno uzročno povezani s lijekom

Poremećaji imunološkog sustava	<p>Vrlo rijetko: Zabilježene su reakcije preosjetljivosti, uključujući osip na koži i križnu reaktivnost na simpatomimetike</p> <p>Manje često: Zabilježene su druge alergijske reakcije, ali uzročno-posljedična veza nije utvrđena: serumska bolest, sindrom eritemskog lupusa, eritematoza, Henoch-Schönlein vaskulitis, angioedem</p>
Poremećaji metabolizma i prehrane	<p>Vrlo rijetko: U slučaju metaboličke acidoze, uzročnost je nejasna jer je uneseno više lijekova. Slučaj metaboličke acidoze uslijedio je nakon uzimanja 75 grama paracetamola, 1,95 grama acetilsalicilatne kiseline i male količine tekućeg sredstva za čišćenje u domaćinstvu. Bolesnik je također u anamnezi imao napadaje za koje su autori izvijestili da su mogli doprinijeti povećanoj razini laktata, što ukazuje na metaboličku acidozu</p> <p>Metaboličke nuspojave uključuju hipokalijemiju. Zabilježene su metaboličke nuspojave, uključujući metaboličku acidozu, nakon predoziranja paracetamolom</p> <p>Manje često: Ginekomastija, hipoglikemijska reakcija</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p>Često: Vrtoglavica, glavobolja, nervoza</p> <p>Manje često: Depresija, nesanica, zbunjenost, emocionalna labilnost, pospanost, aseptički meningitis s groznicom i komom</p> <p>Rijetko: Parestezija, halucinacije, poremećeni snovi</p> <p>Vrlo rijetko: Paradoksalna stimulacija, optički neuritis, psihomotorno oštećenje, ekstrapiramidalni učinci, tremor i konvulzije</p>
Poremećaji oka	<p>Manje često: Ambliopija (zamagljen i/ili oslabljen vid, skotomi i/ili promjene u percepciji boje), ali obično nestaje nakon prestanka uzimanja lijeka. Svaki bolesnik koji ima očne probleme trebao bi napraviti oftalmološki pregled koji uključuje pretragu središnjeg vidnog polja</p>
Poremećaji uha i labirinta	<p>Vrlo rijetko: Vrtoglavica</p> <p>Često: Tinitus (za lijekove koji sadrže ibuprofen)</p>
Srčani poremećaji	<p>Često: Edemi, zadržavanje tekućine; zadržavanje tekućine obično nestaje brzo nakon prekida uzimanja lijeka</p> <p>Vrlo rijetko: palpitanje, tahikardija, aritmije i druge promjene srčanog ritma. Hipertenzija i zatajenje srca se povezuju s NSAIL lijekovima</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p>Manje često: Zgušnjavanje sekreta iz dišnih putova. U djece koja su podvrgnuta tonzilektomiji, zabilježen je stridor. Zabilježena je hipoksemija</p> <p>Vrlo rijetko: Respiratorna reaktivnost, uključujući astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i dispneju</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p>Često: Bol u abdomenu, proljev, dispepsija, mučnina, nelagoda u želucu i povraćanje, flatulencija, zatvor, lagano krvarenje iz probavnog trakta koje u iznimnim slučajevima može uzrokovati anemiju</p> <p>Manje često: Peptički/gastrointestinalni ulkus, perforacija ili krvarenje iz probavnog sustava, sa simptomima melene i hematemeze, ponekad sa smrtnim ishodom, osobito u starijih osoba. Ulcerozni stomatitis i egzacerbacija ulceroznog kolitisa i Crohnove bolesti prijavljeni su nakon primjene lijeka. Gastritis i pankreatitis zabilježeni su manje</p>

	<p>često. Zabilježena je peptička ulkusna bolest</p> <p>Vrlo rijetko: Ezofagitis, suženja crijeva nalik na dijafragmu</p>
Poremećaji jetre i žuči	<p>Vrlo rijetko: Oštećenje jetre, posebno tijekom dugotrajnog liječenja, zatajenje jetre. Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica. Predoziranje paracetamolom može uzrokovati akutno zatajenje jetre, zatajenje jetre, nekrozu jetre i oštećenje jetre</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Često: Osip (uključujući makulopapularni tip), pruritus</p> <p>Vrlo rijetko: Alopecija. Hiperhidroza, purpura i fotoosjetljivost. Eksfolijativne dermatoze. Bulozne reakcije uključujući multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Slučajevi ozbiljnih kožnih reakcija zabilježeni su vrlo rijetko. U izuzetnim slučajevima mogu se javiti teške infekcije kože i komplikacije mekog tkiva tijekom infekcije vodenim kozicama</p> <p>Nepoznato: Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (sindrom DRESS) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>Manje često: Retencija urina</p> <p>Rijetko: Oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza), osobito kod dugotrajnog liječenja</p> <p>Vrlo rijetko: Nefrotoksičnost u raznim oblicima, uključujući intersticijski nefritis, nefrotski sindrom te akutno i kronično zatajenje bubrega</p> <p>Nuspojave bubrega najčešće se primjećuju nakon predoziranja, kronične zlorabe (često uz više različitih analgetika) ili u kombinaciji s hepatotoksičnošću povezanom s paracetamolom</p> <p>Akutna tubularna nekroza obično se javlja zajedno sa zatajenjem jetre, ali je primijećena i kao izolirani nalaz u rijetkim slučajevima. Moguće povećanje rizika od karcinoma bubrežnih stanica povezano je i s kroničnom primjenom paracetamola</p> <p>Jedno ispitivanje u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ukazuje da dugotrajna primjena paracetamola može značajno povećati rizik od završnog stadija bubrežne bolesti, osobito kod bolesnika koji uzimaju više od 1000 mg dnevno.</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p>Manje često: Vrućica</p> <p>Vrlo rijetko: Umor i malaksalost</p>
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	<p>Manje često: Zabilježeno je postoperativno krvarenje nakon tonzilektomije</p>
Pretrage	<p>Često: Povišena alanin aminotransferaza, povišena gama-glutamilttransferaza i abnormalne vrijednosti funkcijskih testova jetre uz paracetamol</p> <p>Povišen kreatinin u krvi i povišena ureja u krvi</p> <p>Manje često: Povišena aspartat aminotransferaza, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišena kreatin fosfokinaza u krvi, snižen hemoglobin i povišeni broj trombocita</p>

Klinička ispitivanja upućuju na to da primjena ibuprofena, naročito u visokoj dozi (2400 mg/dan), može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih 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 se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Paracetamol

Oštećenje jetre pa čak i zatajenje mogu se pojaviti nakon predoziranja paracetamolom. Simptomi predoziranja paracetamolom u prva 24 sata su bljedilo, mučnina, povraćanje, anoreksija i bolovi u truhu. Oštećenje jetre može se primjetiti 12 do 48 sati nakon uzimanja paracetamola. Mogu nastupiti nepravilnosti u metabolizmu glukoze i metabolička acidoza. Kod teškog trovanja, zatajenje jetre može napredovati do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, moždanog edema pa i smrti. Akutno zatajenje bubrega s akutnom tubularnom nekrozom može se razviti i bez teškog oštećenja jetre. Prijavljena je pojava srčanih aritmija i pankreatitisa. Oštećenje jetre moguće je u odraslih osoba koje su uzele 10 g ili više paracetamola, zbog prekomjerne količine toksičnog metabolita.

Ibuprofen

Simptomi uključuju mučninu, bolove u truhu i povraćanje, vrtoglavicu, konvulzije i rijetko gubitak svijesti. Klinička slika predoziranja ibuprofenom koja može nastati je depresijom središnjeg živčanog i dišnog sustava.

U težim slučajevima trovanja može doći do metaboličke acidoze.

Postupak kod predoziranja

Paracetamol

Liječenje predoziranja paracetamolom potrebno je provesti što hitnije, čak i kad nema očitih simptoma zbog rizika od oštećenja jetre, koji se mogu pojaviti nakon nekoliko sati ili čak dana. Savjetuje se liječenje bez odgode bilo kojeg bolesnika koji je u prethodna 4 sata unosio 7,5 g ili više paracetamola. Treba razmotriti ispiranje želuca. Potrebno je što prije započeti specifično liječenje antidotom, poput acetilcisteina (intravenski) ili metionina (oralno), kako bi se uklonile ozljede jetre.

Acetilcistein je najučinkovitiji kada se daje u vremenu do 8 sati nakon predoziranja, a djelotvornost progresivno slabi između 8 i 16 sati. Nekad se vjerovalo da započinjanje liječenja nakon 15 sati od predoziranja nema nikakve koristi i može pogoršati rizik od jetrene encefalopatije, međutim, pokazalo se da je kasna primjena sigurna, a ispitivanja kod bolesnika liječenih do 36 sati nakon ingestije ukazuju da se pozitivni rezultati mogu dobiti i nakon 15 sati od uzimanja lijeka. Nadalje, pokazalo se da primjena intravenskog acetilcisteina u bolesnika koji su već razvili fulminantno zatajenje jetre smanjuje morbiditet i mortalitet.

Početna doza od 150 mg/kg acetilcisteina u 200 ml 5%-tne glukoze daje se intravenski tijekom 15 minuta, a zatim i.v. infuzija od 50 mg/kg u 500 ml 5%-tne glukoze tijekom 4 sata, potom 100 mg/kg u 1 litri 5%-tne glukoze tijekom 16 sati. Volumen i.v. tekućine treba prilagoditi za djecu.

Metionin se daje oralno, 2,5 g svaka 4 sata, do 10 g. Liječenje metioninom mora započeti unutar 10 sati od uzimanja paracetamola; inače će biti nedjelotvoran i može pogoršati oštećenje jetre.

Dokazi o ozbiljnim simptomima mogu postati vidljivi 4 ili 5 dana nakon predoziranja i bolesnike treba pažljivo promatrati kroz dulje razdoblje.

Ibuprofen

Liječenje treba biti simptomatsko i uključuje održavanje prohodnosti dišnih puteva te praćenje srčanih i vitalnih znakova dok ne postanu stabilni. Ispiranje želuca preporučuje se samo unutar 60 minuta od uzimanja doze opasne po život. Kako je lijek kiseo i izlučuje se urinom, teoretski je korisno davati lužinu i inducirati diurezu. Uz potporne mjere, peroralna primjena aktivnog ugljena može pomoći pri smanjenju apsorpcije i reapsorbira tablete ibuprofena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali analgetici i antipiretici; Anilidi, ATK oznaka: N02BE51

Mehanizam djelovanja

Iako točno mjesto i mehanizam analgetskog djelovanja paracetamola nije jasno definirano, smatra se da inducira analgeziju povećanjem praga boli. Potencijalni mehanizam može uključivati inhibiciju puta dušikovog oksida posredovanog raznim neurotransmiterskim receptorima, uključujući N-metil-D-aspartat i p-supstancu.

Ibuprofen je derivat propionske kiseline s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim djelovanjem. Terapeutski učinci kao NSAIL lijeka rezultat su njegovog inhibicijskog učinka na enzim ciklo-oksigenazu, što dovodi do smanjenja sinteze prostaglandina.

Eksperimentalni podaci upućuju na to da ibuprofen može kompetitivno inhibirati učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na agregaciju trombocita, ako se oba lijeka uzimaju istodobno. Neka farmakodinamična ispitivanja pokazuju smanjeni 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 postoji nesigurnost glede ekstrapolacije ovih podataka na kliničku praksu, mogućnost da će redovita, dugotrajna primjena ibuprofena možda 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

Klinička ispitivanja sa Comboval 1000 mg/300 mg otopinom za infuziju nisu uključivala ispitanike starije od 65 godina da bi utvrdili reagiraju li drugačije nego mlađi ispitanici.

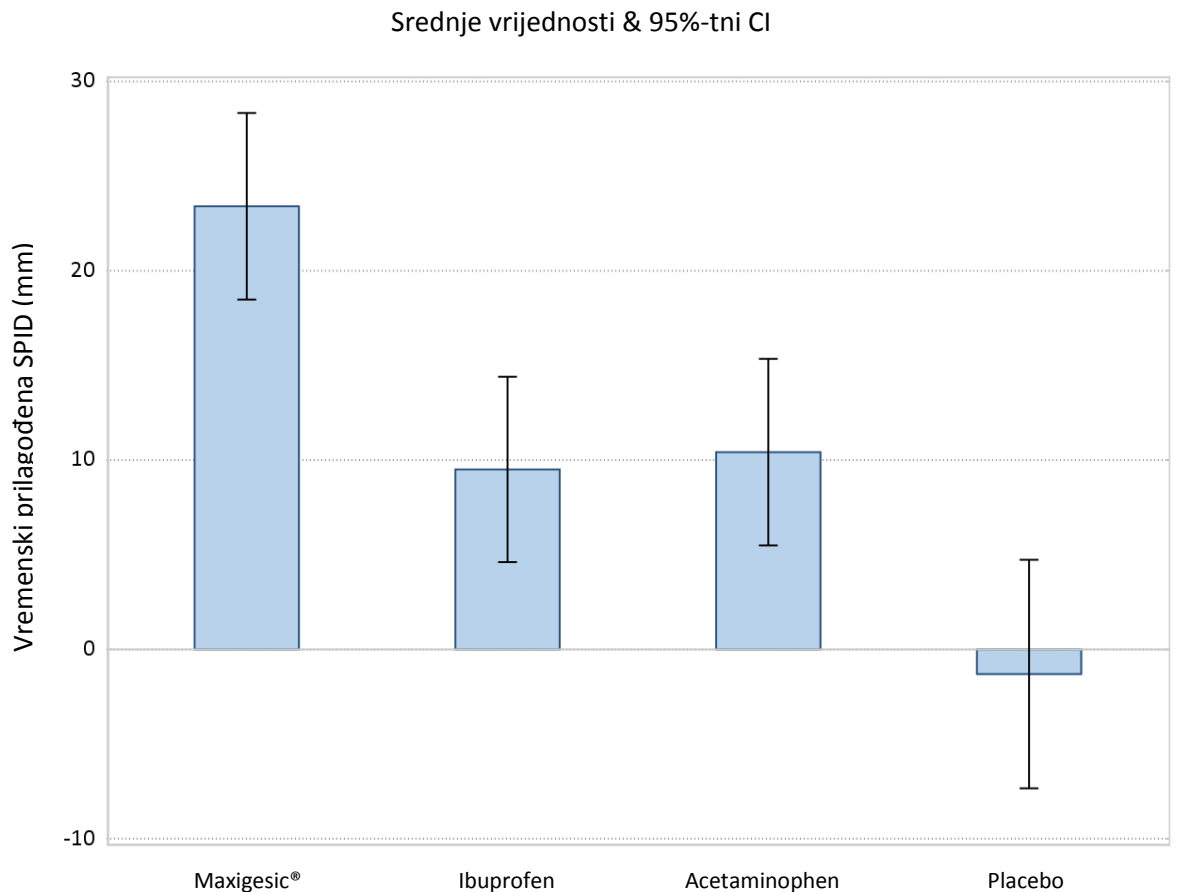
U fazi III ispitivanja djelotvornosti kod 276 bolesnika s blagom do umjerenom boli nakon operacije bunionektomije, Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je pružio veće olakšanje boli od placeba ili usporedivih doza paracetamola ili ibuprofena.

Analiza vremenski prilagođenih sumarnih razlika u intenzitetu boli (engl. *Summed Pain Intensity Difference*, SPID) 0-48 sati pokazala je da Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju (aritmetička sredina = 23,41, SE = 2,50) učinkovitije ublažava bol od placeba (aritmetička sredina = 1,30, SE = 3,07), paracetamola (aritmetička sredina = 10,42, SE = 2,50) ili ibuprofena (aritmetička sredina = 9,51, SE = 2,49), s visokom razinom statističke značajnosti ($p < 0,001$).

Tablica 1. Sažetak vremenski prilagođenih SPID (0-48 sati), obzirom na skupine u ispitivanju

	Comboval	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Prosjek (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Medijan	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Prosječna vrijednost (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95%-tni interval pouzdanosti	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Procijenjena udaljenost (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95%-tni interval pouzdanosti	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-vrijednost	-	<0,001	<0,001	<0,001

Graf 1. SPID₄₈ prilagođeno vrijeme do prve doze spasilačkog lijeka



Napomena: acetaminofen = paracetamol

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju daje se kao 15-minutna infuzija, a najveća koncentracija svakog lijeka u plazmi postiže se na kraju infuzije. Dva aktivna lijeka u Comboval 1000

mg/300 mg otopina za infuziju dostižu najviše razine u plazmi u istom vremenskom okviru i imaju sličan poluživot u plazmi (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ sati, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ sati).

Farmakokinetički parametri Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju, utvrđeni ispitivanjem kod 29 zdravih dobrovoljaca, prikazani su u tablici 2.

Tablica 2: Srednji (SD) farmakokinetički parametri paracetamola i ibuprofena u svakoj od skupina u ispitivanju

Liječenje (Prosjeak ± SD)				
<i>Paracetamol</i>	Paracetamol/ Ibuprofen (Comboval) i.v. infuzija, 15 min	Paracetamol IV i.v. infuzija, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen (Comboval) Pola doze i.v. infuzija, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen Tablete Oralna primjena
C_{max} (ng/mL)	<u>26 709,57</u> ± 5814,74	<u>26 236,06</u> ± 5430,52	<u>12 880,39</u> ± 2553,15	<u>14 907,16</u> ± 6255,10
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	<u>37 553,97</u> ± 9816,96	<u>35 846,20</u> ± 8734,15	<u>18 327,40</u> ± 4758,34	<u>34 980,80</u> ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	<u>39 419,95</u> ± 10 630,63	<u>37 651,43</u> ± 9454,60	<u>19 337,01</u> ± 5146,46	<u>37 023,82</u> ± 10 388,31
T_{max} (h)	0,25 (na kraju infuzije)	0,25 (na kraju infuzije)	0,25 (na kraju infuzije)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (h)	<u>2,39 ± 0,27</u>	<u>2,38 ± 0,25</u>	<u>2,44 ± 0,25</u>	<u>2,51 ± 0,33</u>
<i>Ibuprofen</i>	Paracetamol/ Ibuprofen (Comboval) i.v. infuzija, 15 min	Ibuprofen IV i.v. infuzija, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen (Comboval) Pola doze, i.v. infuzija, 15 min	Paracetamol / Ibuprofen Tablete Oralna primjena
C_{max} (ng/mL)	<u>39 506,69</u> ± 6874,06	<u>40 292,97</u> ± 7460,04	<u>20 352,05</u> ± 3090,87	<u>19 637,38</u> ± 5178,29
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	<u>73 492,69</u> ± 16 509,61	<u>72 169,59</u> ± 15 608,70	<u>39 642,48</u> ± 9679,16	<u>70 417,75</u> ± 16 260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	<u>74 743,31</u> ± 17 388,69	<u>73 410,65</u> ± 16 500,76	<u>40 333,88</u> ± 10 240,30	<u>72 202,48</u> ± 17 445,46
T_{max} (h)	0,25 (na kraju infuzije)	0,25 (na kraju infuzije)	0,25 (na kraju infuzije)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	<u>1,88 ± 0,28</u>	<u>1,87 ± 0,27</u>	<u>1,88 ± 0,30</u>	<u>1,99 ± 0,36</u>

Napomena: Paracetamol/Ibuprofen tablete = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmom obložene tablete

Farmakokinetički parametri bili su slični nakon pojedinačne doze Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju primijenjene intravenski ili peroralno, osim što je C_{max} intravenske formulacije dvostruko veći od oralne formulacije i, kao što se očekivalo, T_{max} nakon intravenske primjene postignut je mnogo brže (u 15 minuta) nego s peroralnom formulacijom.

Distribucija

Paracetamol se raspoređuje u većini tjelesnih tkiva. Ibuprofen se čvrsto veže (90-99%) na proteine plazme.

Metabolizam

Paracetamol se većinski metabolizira u jetri i izlučuje se u urinu u obliku neaktivnih konjugata glukuronida i sulfata. Manje od 5% se izlučuje nepromijenjeno. Sporedni hidroksilirani metabolit, koji se uglavnom stvara u vrlo malim količinama putem oksidaza miješanih funkcija u jetri i detoksificiran konjugacijom s glutationom iz jetre, može se nakupiti nakon predoziranja paracetamolom i uzrokovati oštećenje jetre.

Ibuprofen se većinski metabolizira u neaktivne spojeve u jetri, uglavnom glukuronidacijom.

U kliničkom ispitivanju s jednom dozom, učinak ibuprofena na oksidativni metabolizam paracetamola procijenjen je kod zdravih dobrovoljaca koji su postili. Rezultati ispitivanja pokazali su da ibuprofen nije mijenjao količinu paracetamola koji je podvrgnut oksidativnom metabolizmu, jer je količina paracetamola i njegovih metabolita (merkapturat, cistein-, glukuronid- i sulfat-paracetamol) bila slična kada se primjenjuju sami, kao paracetamol ili istodobno s ibuprofenom (kao fiksna kombinacija).

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije paracetamola varira od 1 do 3 sata.

I neaktivni metaboliti i mala količina nepromijenjenog ibuprofena se brzo i potpuno izlučuju putem bubrega, pri čemu se 95% primijenjene doze eliminira urinom u roku četiri sata od ingestije.

Poluvrijeme eliminacije ibuprofena kreće se u rasponu od 1,9 do 2,2 sata.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti jednokratne i ponavljenih doza provedenima na štakorima, istodobna primjena paracetamola i ibuprofena u omjeru koji odgovara Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju (tj. u omjeru paracetamol-ibuprofen od 3,3 : 1) i pri razini izloženosti sličnoj razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju u najvećoj preporučenoj dozi nisu povećali rizik od gastrointestinalne ili renalne toksičnosti.

Učinak pojedinačnih intravenskih ili perivenskih doza Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju u ispitivanju akutne lokalne iritacije kod mužjaka kunića pokazao je da Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju ima slab potencijal za stvaranje lokalne iritacije kad se primjenjuje intravenski u preporučenoj dozi. Nadalje, pri provođenju *in vitro* procjene kompatibilnosti krvnih grupa nije primijećena dodatna hemoliza, flokulacija/precipitacija proteina plazme ili agregacija trombocita s Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju nego samo s paracetamolom i.v. ili ibuprofenom i.v.

Ibuprofen

Subkronična i kronična toksičnost ibuprofena u ispitivanjima na životinjama uočena je uglavnom u vidu lezija i ulceracija u probavnom traktu. Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* nisu dala klinički značajan dokaz o mutagenom potencijalu ibuprofena. U ispitivanjima na štakorima i miševima nije pronađen dokaz o kancerogenim učincima ibuprofena. Ibuprofen inhibira ovulaciju kod kunića i ometa implantaciju kod različitih životinjskih vrsta (kunići, štakori, miševi). Eksperimentalna istraživanja u štakora i kunića su pokazala da ibuprofen prelazi kroz placentu. Nakon primjena doza toksičnih za majku, u potomstvu štakora porasla je incidencija malformacija (npr. ventrikulski septalni defekt).

Paracetamol

Paracetamol u hepatotoksičnim dozama pokazao je genotoksični i kancerogeni potencijal (tumori jetre i mjehura), kod miševa i štakora. Međutim, smatra se da je ta genotoksična i kancerogena aktivnost povezana s promjenama u metabolizmu paracetamola u visokim dozama/koncentracijama i ne predstavlja rizik za kliničku upotrebu.

Nisu dostupna konvencionalna ispitivanja sukladna trenutno važećim standardima za procjenu reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Cisteinklorid hidrat
Dinatrijev fosfat dihidrat
Manitol
Kloridna kiselina (za podešavanje pH)
Natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Ne odlagati u hladnjak ili zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Comboval 1000 mg/300 mg otopina za infuziju je dostupna u 100 ml prozirnim, staklenim bočicama tipa II, zatvorenim sivim brombutilnim gumenim čepom i aluminijskim „flip-off“ poklopcem.

Pakiranje od 10 bočica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Vizualno pregledajte Comboval 1000 mg/300 mg otopinu za infuziju prije primjene na prisustvo čestica i diskoloraciju, kad god otopina i spremnik to dopuštaju. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive neprozirne čestice, promjene boje ili druge strane čestice.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s otapalima. Ako je za jednu dozu potrebno manje od pune bočice, treba primijeniti odgovarajuću količinu, a preostalu otopinu odbaciti (također vidjeti dio 4.2.).

Comboval 1000 mg/300 mg otopinu za infuziju treba primijeniti samo jednom bolesnika, jednokratno. Ne sadrži konzervans.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JED Pharma Ltd.,
Questum Business Park,
South Ballingarrane,
Clonmel, Co. Tipperary,
E91 V329
Irska

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

HR-H-242220399

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. srpnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. svibnja 2024.