

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combogesic 32 mg/ml + 9.6 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 1 ml conține paracetamol 32 mg și ibuprofen 9,6 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Maltitol lichid (E965) 250 mg/ml

Propilenglicol (E1520) 9,6 mg/ml

Benzoat de sodiu (E211) 1 mg/ml

Sodiu 1,23 mg/ml

Glicerol (E422) 150 mg/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie vâscoasă de culoare roz, fără corpi străini și cu aromă specifică de căpșuni.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Combogesic este indicat pentru tratamentul pe termen scurt al durerii acute ușoară până la moderată care nu este ameliorată numai de paracetamol sau numai de ibuprofen la copii cu vârstă între 2 și 12 ani cu greutate corporală de 12 kg și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Numai pentru administrare orală pe termen scurt (a nu se depăși 3 zile).

Utilizați cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru ameliorarea simptomelor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Combogesic este pentru utilizare la copii cu vârstă între 2 și 12 ani.
Combogeisc nu este pentru utilizare la copii cu vârstă sub 2 ani și greutate corporală sub 12 kg.

Doza recomandată trebuie administrată la fiecare 6 ore după cum este necesar, fără a depăși 4 doze în interval de 24 de ore.

La copii cu vârsta până în 10 ani este esențial să respectați dozele calculate în funcție de greutatea corporală (dozele în funcție de vârstă fiind approximate și prezentate doar în scop informativ).

Greutate corporală	Vârstă (aproximativ)	Doză (ml)	Doză maximă zilnică (ml)
12 -<14 kg	2 ani	4,5	18
14 -<16 kg	3 ani	5,5	22
16 -<18 kg	4 ani	6	24
18 -<20 kg	5 ani	7	28
20 -<22 kg	6 ani	7,5	30
22 -<25 kg	7 ani	8,5	34
25 -<28 kg	8 ani	9,5	38
28 -<31 kg	9 ani	10,5	42
31 -<33 kg	10 ani	11,5	46
33 -<40 kg*	11-12 ani	12,5	50

*la copii cu vârsta peste 10 ani, relația dintre greutatea corporală și vârstă nu mai este relevantă datorită dezvoltării pubertare, cu impact diferit asupra greutății corporale în funcție de sex și caracteristici individuale.

Pacienți cu insuficiență renală/ hepatică

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienți cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Doza trebuie evaluată individual. Doza trebuie menținută cât mai scăzută posibil și funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.4) la această grupă de pacienți. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență renală severă. Acest medicament este contraindicat pacienților cu insuficiență renală severă (vezi pct.4.3).

Insuficiență hepatică

Se recomandă prudență la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată sau cu sindrom Gilbert. La pacienți cu funcție hepatică redusă, dozele trebuie evaluate individual, cu scăderea dozei sau prelungirea intervalului între administrări (vezi pct. 4.4). Acest medicament este contraindicat pacienților cu insuficiență hepatică severă (vezi pct.4.3).

Mod de administrare

Administrare orală.

Agitați bine flaconul înainte de utilizare. Utilizați seringă gradată pentru a doza corect volumul în ml (vezi pct. 6.5).

Cum să utilizați seringă dozatoare:

1. Agitați flaconul pentru cel puțin 10 secunde înainte de utilizare.
2. Împingeți seringă ferm în deschizătura din gâtul flaconului.
3. Pentru a umple seringă, întoarceți flaconul cu gâtul în jos. În timp ce țineți seringă în flacon, trageți încet de piston pentru ca medicamentul să curgă până la dozajul de pe seringă.
4. Întoarceți flaconul cu gâtul în sus și răsușiți ușor seringă pentru a o elibera din flacon.

5. Introduceți capătul seringii în gura copilului, în mod normal pe partea laterală a gurii între gingie și obraz. Apăsați pistonul seringii în jos încet pentru a elibera cantitatea de medicament.
6. Dacă (conform tabelului de mai sus) trebuie să îi administrați copilului mai mult de 5 ml de medicament, repetați pașii de la punctul 2 până la 5, pentru a-i administra doza corectă de medicament.
7. După utilizare, puneți capacul flaconul la loc și închideți-l bine. Păstrați medicamentul departe de vederea și îndemâna copiilor.
8. Spălați seringă cu apă caldă și lăsați să se usuce.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Pacienți care au prezentat astm bronșic, urticarie sau reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic sau alte AINS.
- Ulcer activ sau antecedente de ulcer recurent / hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade diferite de ulcer sau sângerare diagnosticate).
- Antecedente de sângerare sau perforație gastro-intestinală asociate cu terapia anterioară cu AINS.
- Pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificare NYHA), insuficiență hepatică sau insuficiență renală (vezi pct. 4.4).
- Pacienți cu sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă.
- Tulburări de formare a sângelui și de coagulare, și afecțiuni cu tendință crescută la sângerare.
- În ultimul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).
- Deshidratare severă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- Utilizare în asocieri cu alte medicamente care conțin AINS, inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxigenazei-2 (COX-2) și doze de acid acetilsalicilic mai mari de 75 mg zilnic (vezi pct. 4.5).
- Utilizarea în asocieri cu alte medicamente care conțin paracetamol (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum utilizând cea mai mică doză eficace pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru a controla simptomele. Acest medicament este pentru utilizare pe termen scurt și nu este recomandat mai mult de 3 zile.

Utilizarea Combogesic concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de 2-ciclooxigenază, trebuie evitată.

Pentru a evita riscul de supradozaj nu trebuie utilizat în același timp cu:

- alte medicamente care conțin paracetamol
- alte medicamente care conțin ibuprofen
- Nu depășiți doza zilnică recomandată sub nicio formă.

Insuficiență hepatică

Utilizarea paracetamolului în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la hepatotoxicitate, și chiar la insuficiență hepatică și deces.

Se recomandă scăderea dozei la pacienți cu semne de afectare a funcției hepatice. Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

De asemenea, la pacienți cu afectarea funcției hepatice sau antecedente de boală hepatică, sau care urmează tratament de lungă durată cu ibuprofen sau paracetamol, funcția hepatică trebuie monitorizată periodic, deoarece a fost raportat faptul că ibuprofen prezintă un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice. În cazul administrării de ibuprofen, similar cu alte AINS, au fost raportate reacții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri rare de hepatită fulminantă. Dacă testele hepatice modificate persistă sau se agravează, sau apar semne și simptome de boală hepatică sau manifestări sistemice (cu eozinofilie și erupție cutanată), opriți administrarea ibuprofen. Ambele medicamente au fost raportate cu hepatotoxicitate și insuficiență hepatică, în special paracetamol.

Utilizarea mai multor doze la o singură administrare produce afectare hepatică severă; în acest caz nu apare întotdeauna pierderea stării de conștiență. Cu toate acestea, trebuie solicitate de urgență îngrijiri medicale din cauza riscului de leziuni hepatice ireversibile (vezi pct. 4.9).

Se recomandă prudență în cazul următorilor factori de risc care pot scădea pragul de toxicitate hepatică a paracetamolului. În aceste cazuri, doza trebuie adaptată, iar doza zilnică maximă nu trebuie depășită sub nicio formă la pacienți (vezi pct. 4.2) cu:

- insuficiență renală moderată (poate duce la o acumulare de compuși conjugați)
- insuficiență hepatică ușoară până la moderată (inclusiv sindrom Gilbert)
- hepatită acută
- tratament concomitent cu medicamente care afectează funcția hepatică
- deficit de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază
- anemie hemolitică
- deshidratare, hipovolemie
- malnutriție cronică, anorexie, bulimie sau cașexie (rezerve scăzute de glutatation hepatic)
- pacienți care utilizează medicamente și produse cu efect inductor enzimatic (barbiturice, anticonvulsivante, alcool); în aceste cazuri acumularea de metaboliți toxici ai paracetamolului poate exacerba sau induce apariția leziunilor hepatice (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală

Paracetamol poate fi utilizat la pacienți cu boală renală cronică fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate la paracetamol la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă.

Tratamentul trebuie oprit la pacienți care dezvoltă insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Cu toate acestea, datorită prezenței componentei ibuprofen în acest medicament se recomandă prudență la inițierea tratamentului la pacienți cu deshidratare. Cei doi metaboliți majori ai ibuprofenului sunt excretați în principal prin urină și afectarea funcției renale poate duce la acumularea lor. Semnificația acestui aspect nu este cunoscută. Se cunoaște că AINS provoacă nefrotoxicitate sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență renală. Insuficiența renală datorată ibuprofen este, de obicei, reversibilă. La pacienți cu insuficiență renală, insuficiență cardiacă sau insuficiență hepatică și la cei care utilizează diuretice și inhibitori ECA este necesară prudență, deoarece utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie menținută cât mai redusă posibil iar funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți.

Utilizarea combinată de inhibitori ai ECA sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină, medicamente antiinflamatoare și diuretice tiazidice

Utilizarea unui medicament care inhibă ECA (inhibitor ECA sau antagonist al receptorului angiotensinei), a unui medicament antiinflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și a diureticului tiazidic în același timp crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea în medicamente cu combinație fixă care conțin mai mult de o clasă de medicamente. Utilizarea combinată a acestor medicamente ar trebui să fie însoțită de monitorizarea repetată a creatininei serice, în special la instituirea combinației. Combinația de

medicamente din aceste trei clase trebuie utilizată cu prudență, în special la pacienți cu insuficiență renală preexistentă.

Efecte hematologice

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. La pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen este necesară monitorizarea periodică a parametrilor hematologici.

Tulburări de coagulare

Similar altor AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. A fost demonstrat faptul că ibuprofenul prelungeste timpul de sângerare (fără a depăși limitele normale) în cazul pacienților sănătoși. Deoarece efectul de sângerare prelungită poate fi exagerat la pacienții care au tulburări hemostatice pre-existente, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu tulburări de coagulare intrinseci și la cei care urmează o terapie anticoagulantă.

Sângerare gastro-intestinală, ulcere și perforații

Sângerări gastro-intestinale, ulcere sau perforații, care pot fi fatale, au fost raportate pentru toate AINS în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare anterioare sau antecedente de evenimente gastro-intestinale grave.

Riscul de hemoragie, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală este mai mare la creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3). La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul de afecțiuni gastro-intestinale (vezi pct. 4.5), trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia gastro-intestinală), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului. Se recomandă precauție la pacienți cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulatele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau antiagregantele plachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar sângerări gastro-intestinale sau ulcere la pacienți care utilizează ibuprofen.

AINS trebuie utilizate cu precauție la pacienți cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boală Crohn), deoarece aceste afecțiuni se pot agrava (vezi pct. 4.8). Din cauza substanței active ibuprofen, medicamentul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu porfirie și varicelă.

Evenimente cardiovasculare trombotice

Studiile clinice sugerează faptul că administrarea ibuprofenului, mai ales la o doză mare (2400 mg/zi), poate fi asociată cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Per total, studiile epidemiologice nu sugerează că ibuprofenul administrat în doză mică (de exemplu mai puțin de 1200 mg/zi) este asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (clasele NYHA II-III), boală cardiacă ischemică stabilă terapeutic, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu ibuprofen cu precauție, numai după o evaluare atentă, iar dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție înainte de inițierea tratamentului pe termen lung la pacienții cu factori de risc pentru apariția evenimentelor cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), mai ales când este necesară administrarea unor doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Hipertensiune arterială

AINS pot duce la apariția de novo a hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente, iar pacienții care utilizează medicamente antihipertensive concomitent cu AINS pot avea un răspuns antihipertensiv modificat. Se recomandă prudență în cazul prescrierii AINS la pacienții cu hipertensiune arterială. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu AINS și apoi la intervale regulate.

Reacții cutanate severe

Reacții cutanate severe, unele dintre ele fatale, inclusiv dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate rar în asociere cu utilizarea AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții par să aibă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament. Pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) a fost raportată la medicamente care conțin ibuprofen. Ibuprofen trebuie întrerupt de la prima apariție a semnelor și simptomelor de reacții cutanate severe, cu erupții cutanate, leziuni ale mucoasei sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic indus de acid acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienți cu astm bronșic preexistent.

Efecte oftalmologice

Au fost observate reacții oftalmologice adverse la tratamentul cu AINS; în consecință, la pacienți care prezintă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie solicitată efectuarea unui examen oftalmologic care include determinarea vederii centrale.

Meningită aseptică

În cazul utilizării medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată de obicei mai rar; în cazul pacienților cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte boli ale țesutului conjunctiv meningita aseptică apare inconstant.

Interferențe posibile cu analizele de laborator

În cazul utilizării analizoarelor actuale, paracetamol nu interferă cu analizele de laborator. Cu toate acestea, există unele metode de laborator în care paracetamol interferă cu teste de laborator, așa cum este descris mai jos:

Teste de urină:

Paracetamol, în doze terapeutice, poate interfera cu determinarea acidului 5-hidroxiindolacetic (5HIAA), provocând rezultate fals pozitive. Determinările false pot fi eliminate prin evitarea administrării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul recoltării sumarului de urină.

Mascarea semnelor de infecție subiacentă

Combogesic poate masca simptomele infecției, cu inițierea întârziată a tratamentului adecvat și, în consecință, agravarea infecției. Acest aspect a fost observat în pneumonia comunitară dobândită de etiologie bacteriană și în complicațiile bacteriene ale varicelei. Când Combogesic este administrat pentru

ameliorarea durerii datorată infecției, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în ambulator, pacientul trebuie să ceară sfatul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

La utilizarea prelungită de analgezice poate apărea cefaleea care nu trebuie tratată prin creșterea dozei de medicament.

Febra

Nu au fost efectuate studii clinice care să evalueze în mod specific siguranța sau eficacitatea utilizării acestei combinații cu doze fixe pentru scăderea febrei ridicate. Acest medicament nu este indicat pentru utilizare ca tratament în scăderea febrei ridicate.

Flucloxacilină

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienți cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte cauze de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienți care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, care include determinarea nivelului de 5-oxoprolină urinară.

Precauții speciale

Pentru a evita exacerbarea afecțiunii sau insuficiența suprarenală, la pacienți aflați în tratament prelungit cu corticosteroizi se va reduce treptat doza fără a întrerupe brusc tratamentul, când schema de tratament include suplimentar medicamente care conțin ibuprofen.

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă sinteza ciclooxigenazei / prostaglandinelor pot afecta fertilitatea feminină prin efect asupra ovulației. Acest aspect este reversibil la oprirea administrării medicamentului (vezi pct. 4.6).

Excipienți

Acest medicament conține 250 mg/ml maltitol lichid. Pacienții cu probleme rare de intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe ml, adică este practic „lipsit de sodiu”.

Acest medicament conține 9,6 mg propilenglicol în fiecare ml, echivalent a 16 mg/kg greutate corporală/zi.

Acest medicament conține 1 mg benzoat de sodiu pentru fiecare 1 ml soluție.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Acest medicament este contraindicat în utilizare concomitentă cu alte medicamente care conțin AINS, care includ inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 (COX-2) și dozele de acid acetilsalicilic mai mari de 75 mg pe zi, și cu alte medicamente care conțin paracetamol (vezi pct. 4.3).

Au fost observate următoarele interacțiuni ale paracetamol cu alte medicamente:

- anticoagulante (warfarină) – poate fi necesară reducerea dozei dacă paracetamol și anticoagulantul sunt utilizate concomitent o perioadă mai lungă de timp, cu determinarea periodică a INR
- absorbția paracetamol este crescută de medicamente care cresc evacuarea gastrică, de exemplu, metoclopramid sau domperidonă

- absorbția de paracetamol este scăzută de medicamente care scad evacuarea gastrică, de exemplu, propanetelină, antidepressive cu proprietăți anticolinergice și analgezice narcotice
- paracetamol poate crește concentrațiile plasmatice de cloramfenicol
- riscul de toxicitate indusă de paracetamol poate fi crescut la pacienți care primesc concomitent alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau medicamente care induc enzimele hepatice microzomale, cum sunt alcoolul și medicamentele anticonvulsivante (barbiturice, carbamazepină, fenitoină, primidonă)
- poate fi afectată excreția paracetamol cu modificarea concentrațiilor plasmatice în administrare concomitentă cu probenecid. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de paracetamol dacă este administrat concomitent cu probenecid
- colestiramina reduce absorbția paracetamol și din acest motiv nu trebuie administrat în decurs de o oră după administrarea paracetamol.
- a fost raportată hepatotoxicitate severă la doze terapeutice sau supradozaj moderat cu paracetamol la pacienți tratați concomitent numai cu izoniazidă sau și cu alte medicamente antituberculoase precum rifampicină.
- a apărut hepatotoxicitate severă după utilizarea paracetamol la un pacient în tratament cu zidovudină și cotrimoxazol. Administrarea concomitentă de paracetamol și zidovudină poate induce neutropenie și hepatotoxicitate. Trebuie evitată utilizarea frecventă a paracetamol la pacienți tratați cu zidovudină.
- datorită posibilității de inducere a metabolizării hepatice, paracetamol poate scădea biodisponibilitatea lamotriginei cu reducerea efectului terapeutic.
- este necesară prudență în utilizarea paracetamol concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienți cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Au fost observate următoarele interacțiuni ale ibuprofen cu alte medicamente:

- antiagregante plachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) – risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4)
- anticoagulante, includ warfarina – ibuprofen interferează cu stabilitatea INR și poate crește riscul de sângerare severă și uneori de hemoragie cu evoluție letală, mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal. Ibuprofen trebuie administrat pacienților care utilizează warfarină numai dacă este absolut necesar și sub monitorizare atentă.
- ibuprofen poate reduce clearance-ul renal și crește concentrația plasmatică a litiului
- medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene pot reduce efectul diureticelor și antihipertensivelor. Diureticele pot crește, de asemenea, riscul de nefrotoxicitate a AINS. La pacienți cu insuficiență renală (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu insuficiență renală), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA, blocant al receptorilor beta sau antagonist al angiotensinei II cu un inhibitor al ciclooxigenazei poate duce la o deteriorare suplimentară a funcției renale, și chiar insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, o astfel de combinație trebuie utilizată numai cu prudență, în special la pacienți vârstnici. Pacienții trebuie instruiți să mențină un aport adecvat de lichide, cu monitorizarea periodică a funcției renale după inițierea terapiei combinate. Administrarea concomitentă de ibuprofen și diuretice care economisesc potasiu poate duce la hiperkaliemie.
- ibuprofen reduce clearance-ul metotrexat
- ibuprofen poate crește nivelurile plasmatice ale glicozidelor cardiace
- ibuprofen poate crește riscul de sângerare gastrointestinală, în special în cazul administrării concomitente cu corticosteroizi

- riscul unui efect nefrototoxic al ciclosporinei este crescut prin administrarea concomitentă a anumitor medicamente antiinflamatoare nesteroidiene. În mod similar, acest efect nu poate fi exclus pentru combinațiile de ciclosporină cu ibuprofen.
- AINS pot crește efectele sulfonilureelor. Au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie la pacienți care au primit concomitent sulfoniluree și ibuprofen. Monitorizarea glicemiei este recomandată ca măsură de precauție în timpul utilizării concomitente de ibuprofen și sulfoniluree.
- AINS pot reduce eliminarea aminoglicozidelor.
- utilizarea concomitentă a ibuprofenului cu fenitoină poate crește nivelul seric al fenitoinii.
- riscul de nefrotoxicitate este crescut când tacrolimus este administrat concomitent cu ibuprofen.
- risc crescut de toxicitate hematologică când se administrează AINS cu zidovudină. Există dovezi care sugerează un risc mai mare de hemartroză și hematoame la pacienți hemofilici seropozitivi care iau zidovudină concomitent cu ibuprofen.
- medicamente care conțin probenecid sau sulfîmpirazonă pot întârzia excreția ibuprofen.
- date experimentale (provenind din studii efectuate la animale) indică faptul că AINS pot crește riscul apariției convulsiilor în asocierea cu antibiotice chinolone. Pacienții care iau concomitent AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de apariție a convulsiilor.
- utilizarea concomitentă a ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (un substrat CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori CYP2C9), a fost demonstrată o expunere cu 80-100% mai mare la ibuprofen S(+). O reducere a dozei de ibuprofen trebuie luată în considerare atunci când sunt administrați concomitent inhibitori puternici ai CYP2C9, în special la doze mari de ibuprofen administrate împreună cu voriconazol sau fluconazol.
- Ginkgo biloba poate crește riscul de sângerare cu AINS.
- când AINS sunt utilizate în decurs de 8-12 zile după administrarea mifepristonă, pot reduce efectul mifepristonă.
- utilizarea concomitentă cu ritonavir poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale AINS.
- alcoolul, bisfosfonații și oxpentifilina (pentoxifilină) pot potența reacțiile adverse gastrointestinale și riscul de sângerare și ulcerare.

Acid acetilsalicilic

În general, administrarea concomitentă a ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată, din cauza potențialului crescut de apariție a reacțiilor adverse.

Datele experimentale sugerează că ibuprofen poate inhiba competitiv efectul acid acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare, în utilizare concomitentă. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată pe termen lung a ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acid acetilsalicilic în doze mici. Se consideră că apariția unor efecte semnificative clinic la administrarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 5.1) este puțin probabilă.

Efecte asupra testelor de laborator

Paracetamol poate interfera cu teste de laborator cum sunt determinarea acidului uric seric prin metoda cu acid fosfotungstic și determinarea glicemiei prin metoda glucozo-oxidoreductazei cu reactivi de culoare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea acestui medicament la femeie în timpul sarcinii.

Pentru ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența negativ sarcina și/sau dezvoltarea embriofetală. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, s-a demonstrat că administrarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine determină creșterea avorturilor pre- și post-implantare și mortalitate embriofetală. În plus, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei prostaglandinelor în timpul perioadei de organogeneză, s-a observat o incidență crescută a diverselor malformații, inclusiv malformații cardiovasculare.

Începând cu săptămâna a 20-a de sarcină, utilizarea Combogesic suspensie orală poate provoca oligohidramnios ca o consecință a disfuncției renale fetale. Aceasta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibilă la întreruperea administrării. În plus, a fost raportată constricția canalului arterial după tratamentul efectuat în al doilea trimestru de sarcină, care este reversibilă în cea mai mare parte la oprirea tratamentului. Prin urmare, ibuprofen nu trebuie administrat în primul și al doilea trimestru sarcină decât dacă este absolut necesar. Dacă ibuprofen este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil pentru o durată a tratamentului cât mai scurtă posibil. Trebuie instituită monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricție a canalului arterial după expunere la Combogesic suspensie orală timp de mai multe zile începând cu săptămâna a 20-a de sarcină. Administrarea Combogesic suspensie orală trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios și constricția canalului arterial.

În al treilea trimestru de sarcină toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la următoarele riscuri:

- toxicitate cardiopulmonară (cu constricția / închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- afectarea funcției renale (a se vedea mai sus);

mama și nou-născutul la sfârșitul sarcinii la:

- posibilitatea prelungirii timpului de sângerare, ca efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine, determinând întârzierea nașterii sau prelungirea travaliului.

Ca urmare, ibuprofen este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi punctele 4.3 și 5.3).

Pentru paracetamol

Un volum amplu de date provenind de la femei gravide care au utilizat paracetamol nu indică nici apariția malformațiilor și nici toxicitatea fetală/neonatală. Studiile epidemiologice privind dezvoltarea neurologică a copiilor expuși la paracetamol *in utero* nu sunt concludente. Dacă situația clinică o impune, paracetamol poate fi utilizat în timpul sarcinii, în cea mai mică doză eficientă pentru cel mai scurt interval de timp posibil cu cea mai scăzută frecvență de administrare.

Alăptarea

Paracetamol este excretat în laptele matern într-o cantitate nesemnificativă clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea.

Ibuprofen și metaboliții săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern. Nu se cunosc efecte nocive la sugari.

Având în vedere dovezile menționate anterior, nu este necesară întreruperea alăptării în cazul tratamentului pe termen scurt cu acest medicament în doza recomandată.

Fertilitatea

Utilizarea ibuprofen poate afecta fertilitatea la femeie și nu este recomandat în cazul femeilor care încearcă să rămână gravide. Femeile care nu reușesc să rămână gravide sau care efectuează investigații privind infertilitatea trebuie să ia în considerare întreruperea administrării medicamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse precum amețeală, somnolență, oboseală și tulburări de vedere sunt posibile după utilizarea AINS. Dacă se simt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule și nu trebuie să manipuleze utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice cu paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg comprimate filmate la adulți și paracetamol 32 mg/ml și ibuprofen 9,6 mg/ml suspensie orală (Combogesic) administrată la copii nu au indicat oricare alte reacții adverse decât cele cunoscute numai la paracetamol sau numai la ibuprofen utilizat în monoterapie.

Reacțiile adverse au fost clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție:

1. Foarte frecvente ($\geq 1/10$);
2. Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
3. Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);
4. Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);
5. Foarte rare ($< 1/10000$);
6. Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări	Foarte rare: exacerbarea inflamațiilor datorate infecțiilor (de exemplu, apariția fasceitei necrozante)
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: scăderea hemoglobinei și hematocritului. Episoade de sângerare (de exemplu, epistaxis, menoragie) Foarte rare: tulburări hematopoietice (agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie cu sau fără purpură)
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: boala serului, lupus eritematos sistemic, vasculită Henoch-Schönlein. Foarte rare: reacții de hipersensibilitate, care includ erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la simpatomimetice.
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente: ginecomastie, hipoglicemie. Foarte rare: hipokaliemie, acidoză metabolică ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeală, cefalee, nervozitate Mai puțin frecvente: depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă Rare: parestezii, halucinații, vise anormale Foarte rare: excitație paradoxală, nevrită optică, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: ambliopie ²

Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente: tinitus Foarte rare: vertij
Tulburări cardiace	Frecvente: edeme, retenție de lichide Foarte rare: palpitații; tahicardie; aritmie și alte tulburări de ritm cardiace, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente: secreții mucovâskoase ale tractului respirator. În tonsilectomia la copii fost raportat stridor. Hipoxemie. Foarte rare: astm bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături, flatulență, constipație, ușoare pierderi de sânge la nivel gastro-intestinal, care pot provoca anemie în cazuri excepționale Mai puțin frecvente: ulcer gastro-intestinal, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, cu simptome de hematemeză / melenă ³ Stomatită ulcerativă și exacerbări ale colitei ulceroase și bolii Crohn. Gastrită. Pancreatită și boală de reflux gastroesofagian. Foarte rare: esofagită, formarea de stricturi intestinale circulare asemănătoare unei diafragme.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare: afectare hepatică, în special în tratamentul de lungă durată, insuficiență hepatică. Funcție anormală a ficatului, hepatită și icter ⁴ .
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: erupții cutanate tranzitorii (inclusiv prezența de maculopapule), prurit. Mai puțin frecvente: angioedem Rare: urticarie Foarte rare: alopecie. Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Dermatită exfoliativă. Dermatită buloasă, care include eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică. Reacții cutanate grave. Infecții cutanate severe și complicații ale țesuturilor moi în infecția cu varicelă. Cu frecvență necunoscută: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: retenție de urină Rare: leziuni tisulare renale (necroză papilară) ⁵ Foarte rare: piurie sterilă (urină tulbură). Nefrotoxicitate în diferite forme care includ nefrită interstițială, sindrom nefrotic, insuficiență renală acută și cronică ⁶ . Creșterea riscului de carcinom cu celule renale. Risc crescut de boală renală terminală la pacienți care au utilizat mai mult de 1000 mg pe zi de paracetamol.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: pirexie Foarte rare: fatigabilitate și stare generală de rău.
Investigații diagnostice	Frecvente: valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale gama-glutamyl transferazei și teste ale funcției hepatice anormale cu paracetamol. Creșterea creatininei serice și creșterea ureei serice.

	<p>Mai puțin frecvente: valori crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline din sânge și creatinei fosfokinazice, valori scăzute ale hemoglobinei și valori crescute ale numărului de trombocite.</p> <p>Rare: hiperuricemie</p>
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<p>Mai puțin frecvente: hemoragie postoperatorie după amigdalectomie.</p>

¹ Acidoza metabolică a fost raportată în urma unei supradoze masive de paracetamol.

² Au fost raportate vedere încețoșată și/ sau scăderea vederii, scotoame și/ sau modificarea vederii în culori, de obicei reversibilă la oprirea tratamentului.

³ Ulcer, perforație sau hemoragie gastrointestinală, cu melenă și/sau hematemeză sunt uneori letale, în special la vârstnici.

⁴ Supradozajul cu paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și afectare hepatică.

⁵ Afectare renală (necroză papilară), în special în terapia pe termen lung.

⁶ Reacții adverse renale sunt cel mai frecvent observate după supradozaj, abuz cronic (adesea în utilizarea mai multor analgezice), sau în asociere cu hepatotoxicitate indusă de paracetamol.

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofen, în special în doze mari (2400 mg/zi la adulți) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Ștefan Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Paracetamol

Pot să apară afectare hepatică și chiar insuficiență hepatică în caz de supradozaj cu paracetamol, în special la copii mici în caz de insuficiență hepatică sau insuficiență renală, malnutriție cronică sau utilizare de inductori enzimatici. Simptomele de supradozaj cu paracetamol în primele 24 ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea hepatică poate deveni evidentă la 12-48 ore de la ingestie. Pot să apară modificări ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicațiile grave, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și deces. Se poate dezvolta insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută în lipsa unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace. Afectarea hepatică este posibilă la adulți care au luat 10 g sau mai mult de paracetamol și la copii care au luat 150 mg/kg greutate corporală de paracetamol, din cauza cantităților excesive de metabolit toxic. Au fost observate, de asemenea, creșteri ale transaminazelor (ALT, AST), lactat dehidrogenazei și bilirubinei, cu prelungirea timpului de protrombină (în interval de 12 până la 48 ore după ingestie). Pragul de toxicitate hepatică poate fi scăzut în prezența unuia dintre factorii de risc enumerați mai sus.

Ibuprofen

Simptomele includ greață, dureri abdominale și vărsături, amețeală, convulsii și mai rar, pierderea stării de conștiență. Manifestările clinice de supradozaj cu ibuprofen sunt deprimarea sistemului nervos central și deprimarea sistemului respirator.

În caz de intoxicație gravă poate apărea acidoză metabolică.

Tratament

Paracetamol

Tratamentul prompt este esențial în abordarea terapeutică a supradozajului cu paracetamol chiar și atunci când nu există simptome evidente, din cauza riscului de afectare hepatică care apare la câteva ore sau chiar cu o întârziere de câteva zile. Tratamentul medical este recomandat fără întârziere oricărui pacient care, cu 4 ore mai devreme, a ingerat 7,5 g de paracetamol sau mai mult.

Procedura de urgență:

- spitalizare imediată
- recoltarea unei probe de sânge pentru determinarea concentrației inițiale de paracetamol din plasmă
- trebuie luat în considerare lavajul gastric
- administrare de cărbune activat, dacă este posibil într- o oră de la ingerare
- administrare de acetilcisteină (intravenos) ca antidot, cât mai repede posibil, dacă se poate în primele 8 ore de la ingerarea supradozei, deoarece efectul acetilcisteină diminuează progresiv în următoarele 8 - 16 ore de la ingestie. Se considera înainte că tratamentul aplicat după mai mult de 15 ore de la supradozaj nu are beneficiu și ar putea crește riscul de encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, administrarea întârziată s-a dovedit sigură, iar studiile la pacienții tratați în următoarele 36 ore de la ingestie sugerează rezultate benefice și după 15 ore. Mai mult chiar, administrarea acetilcisteină intravenos a redus morbiditatea și mortalitatea la pacienții care au dezvoltat insuficiență hepatică fulminantă după ingestie.

Se începe cu o doză inițială de 150 mg/kg greutate corporală de acetilcisteină în 200 ml glucoză 5 % intravenos timp de 15 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă cu 50 mg/ kg greutate corporală în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și apoi cu 100 mg/kg greutate corporală în 1 litru glucoză 5% timp de 16 ore. Necesarul de lichide pentru administrare intravenoasă la copii trebuie stabilit în mod adecvat.

Ibuprofen

În supradozajul acut, stomacul trebuie golit prin vărsătură sau lavaj, dar cantitatea de medicament eliminată va fi scăzută dacă a trecut mai mult de o oră de la ingestie. Datorită faptului că medicamentul este acid și se excretă în urină, există un beneficiu teoretic pentru administrarea de compuși alcalini și forțarea diurezei. În completarea măsurilor suportive, cărbunele activat utilizat oral poate reduce absorbția și reabsorbția comprimatelor de ibuprofen.

Simptomele de gravitate pot deveni manifeste la 4 sau 5 zile de la supradozaj, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție o perioadă de timp mai îndelungată.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Cod ATC: N02BE51 – alte analgezice și antipiretice; paracetamol, combinații cu excepția psiholepticilor.

Mecanism de acțiune

Deși locul exact și mecanismul efectului analgezic al paracetamolului nu este bine determinat, s-ar părea că acesta induce analgezie prin creșterea pragului la durere. Mecanismul posibil ar putea implica inhibarea căii oxidului nitric mediată de o varietate de receptori pentru neurotransmițători, inclusiv N-metil-D-aspartat și substanța P.

Ibuprofen este un derivat al acidului propionic cu acțiune analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Efectele terapeutice ale medicamentului ca AINS rezultă din efectul său inhibitor asupra ciclooxigenazei, cu scăderea sintezei de prostaglandine.

Datele experimentale sugerează că ibuprofen poate inhiba competitiv efectul acid acetilsalicilic în doze mici asupra agregării plachetare în administrare concomitentă. Unele studii de farmacodinamie arată că, doze unice de ibuprofen 400 mg luate cu 8 ore înainte sau în timp de 30 de minute din momentul administrării de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81mg), au scăzut efectul acid acetilsalicilic asupra formării tromboxan sau agregării trombocitare. Deși aceste date nu pot fi utilizate cu certitudine într-o situație clinică nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată pe termen lung a ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acid acetilsalicilic în doze mici. Efectele clinice relevante în utilizarea ocazională a ibuprofen (vezi pct. 4.5) sunt puțin probabile.

Studii clinice

Un studiu încrucișat cu doză unică, deschis, a fost efectuat la adulți sănătoși pentru a compara farmacocinetica Combogesic cu un produs similar formulat pentru adulți, paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg comprimate filmate. În urma acestui studiu s-a constatat că:

- expunerea totală la paracetamol și ibuprofen (aria de sub curbă, AUC) a fost aceeași la Combogesic suspensie orală și la Paracetamol/ Ibuprofen 500 mg/ 150 mg comprimate filmate
- concentrația plasmatică maximă a fost ușor crescută la Combogesic suspensie orală, în timp ce perioada de atingere a concentrației plasmatice maxime a fost identică.
- alimentele scad concentrația plasmatică maximă și întârzie atingerea concentrației maxime, în special pentru paracetamol.

Au fost efectuate studii randomizate, dublu-orb, cu o combinație fixă pentru adult folosind modelul de durere dentară acută al durerii postoperatorii. Studiile au arătat că:

- De-a lungul celor 48 de ore, Paracetamol/ Ibuprofen 500 mg/ 150 mg comprimate filmate a avut un debut mai rapid al acțiunii comparativ cu oricare dintre cele două componente active și un efect analgezic superior comparativ cu aceeași doză zilnică de paracetamol ($p = 0,007$ în repaus, $p = 0,006$ la activitate) și ibuprofen ($p = 0,003$ în repaus, $p = 0,007$ la activitate)
- Toate cele trei doze evaluate (jumătate de comprimat sau un comprimat sau două comprimate) au fost eficiente în comparație cu placebo ($p = 0,004$ până la $0,002$), iar cea mai mare doză (două comprimate) a avut cea mai mare rată de răspuns (50%), cele mai mici scoruri maxime de durere VAS, cel mai mare timp pentru necesitatea utilizării medicației de urgență și cel mai mic % din pacienții care necesită medicație de urgență. Toți acești parametri de evaluare au fost semnificativ diferiți față de placebo ($p < 0,05$).

Un studiu randomizat, single-orb, cu grupuri paralele a comparat profilurile farmacocinetice, răspunsul la doză, eficacitatea analgezică și siguranța unei doze mari și mici a acestui produs (paracetamol 32 mg/ml

și ibuprofen 9,6 mg/ml suspensie orală) la 251 de copii supuși amigdalectomiei cu sau fără adenoidectomie (doze mari: 15 mg/kg paracetamol + 4,5 mg/kg ibuprofen, doze reduse: 12 mg/kg paracetamol + 3,6 mg/kg ibuprofen). În ziua intervenției chirurgicale, pacienților li s-a administrat o doză de încărcare (echivalentă cu dublarea dozei de întreținere) cu 30 de minute înainte de operație. După intervenție chirurgicală, medicamentul de studiu a fost administrat la fiecare 4-6 ore până la 4 doze în 24 de ore. Acest studiu a constatat că:

- Administrarea dozei mai mari a dus la o creștere proporțională cu doza a expunerii la paracetamol și ibuprofen în comparație cu doza mai mică, cu un paracetamol mediu C_{max} de 22,7 $\mu\text{g/mL}$ și o C_{max} medie de ibuprofen de 29,2 $\mu\text{g/mL}$ în grupul cu doză mare. ASC_{0-6h} medie în grupul cu doză mare a fost de 69,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ pentru paracetamol și 79,4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ pentru ibuprofen. Concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse în același timp în ambele grupuri (aproximativ 1,4 ore pentru ambele componente).
- Câțiva pacienți tratați cu dozele mai mari de Combogesic au avut nevoie de medicație pentru durere în ziua intervenției chirurgicale față de pacienți tratați cu dozele mai mici de Combogesic (31,4% vs 47,7%, $p=0,019$).
- Ambele regimuri de dozare au furnizat analgezie echivalentă în prima zi după intervenție chirurgicală.
- Siguranța Combogesic suspensie orală a fost evaluată până la 10 zile după intervenție chirurgicală și s-a dovedit a fi echivalentă în ambele grupuri de tratament.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Atât paracetamol cât și ibuprofen sunt rapid absorbite din tractul gastro-intestinal, concentrația plasmatică maximă apărând la aproximativ 10 până la 60 minute după administrarea orală.

Într-un studiu asupra copiilor supuși unei intervenții chirurgicale de amigdalectomie, administrarea orală de Combogesic înainte de intervenția chirurgicală a dus la concentrații plasmatice maxime de paracetamol și ibuprofen după aproximativ 80 de minute.

Rata de absorbție atât a paracetamol cât și a ibuprofen din combinația fixă este ușor întârziată ca urmare a administrării după masă.

Distribuția

Ca orice produs care conține paracetamol, acesta este distribuit în majoritatea țesuturilor corpului. Ibuprofen se leagă puternic (90-99%) de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat intens în ficat și excretat în urină, în principal în principal ca glucuroconjugat inactiv și sulfat-conjugați. Mai puțin de 5% este excretat sub formă nemodificată. Între metabolizii paracetamolului apare un hidroxilat intermediar minor cu activitate hepatotoxică. Acest intermediar activ este detoxifiat prin conjugare cu glutation, cu toate acestea, se poate acumula în supradozajul cu paracetamol și, în absența tratamentului, are potențialul de a provoca leziuni hepatice severe și chiar ireversibile.

Paracetamol este metabolizat diferit la prematuri, nou-născuți și copii mici comparativ cu adulții, conjugatul sulfat fiind prevalent.

Ibuprofen este metabolizat majoritar hepatic în compuși inactivi, în principal prin glucuronoconjugare. Căile metabolice ale paracetamol și ibuprofen sunt distincte fără posibilitatea apariției interacțiunilor medicamentoase, prin care metabolizarea unuia interferă cu metabolizarea celuilalt. Un studiu de amploare utilizând enzime hepatice umane destinat a investiga o astfel de posibilitate nu a reușit să identifice nicio posibilă interacțiune medicamentoasă între căile metabolice.

Într-un alt studiu, efectul ibuprofenului asupra metabolizării oxidative a paracetamolului a fost evaluat la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar complet. Rezultatele studiului au indicat că ibuprofen nu a modificat cantitatea de paracetamol ce suferă metabolizare oxidativă, deoarece cantitatea de paracetamol împreună cu metaboliții acestuia (glutation-, mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similară și în administrarea în monoterapie, ca paracetamol, și în administrarea în asociere cu ibuprofen (în combinație fixă - Maxigesic®). Acest studiu elimină posibilitatea oricăror riscuri hepatice suplimentare datorate metabolitului hepatotoxic, NAPQI, când paracetamol este administrat în combinație cu ibuprofen.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază aproximativ între 1 oră până la 3 ore.

Atât metaboliții inactivi cât și o cantitate mică de ibuprofen nemodificat sunt excretați rapid și complet prin rinichi, cu 95% din doza administrată eliminată în urină în decurs de patru ore de la ingestie. Timpul de înjumătățire plasmatică al ibuprofenului este de aproximativ 2 ore.

Interacțiuni farmacocinetice

Un studiu specific realizat pentru investigarea posibilelor efecte ale paracetamol asupra clearance-ului plasmatic al ibuprofen și vice-versa nu a identificat niciun fel de interacțiuni medicamentoase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ibuprofen

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofen a fost observată în principal sub formă de leziuni și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au furnizat dovezi clinice relevante care să susțină potențialul mutagen al ibuprofen. În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofen. Ibuprofenul a determinat inhibarea ovulației la iepure, precum și anomalii de implantare a oului la diferite specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile experimentale au demonstrat faptul că ibuprofen traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă a fost observată o incidență crescută a malformațiilor cardiace (defecte septale ventriculare).

Studiile de evaluare a riscurilor de mediu au arătat că ibuprofen poate prezenta un risc pentru compartimentul acvatic, în special pentru pești.

Paracetamol

În doze hepatotoxice, paracetamolul prezintă potențial de genotoxicitate și carcinogenitate (tumori hepatice și tumori ale vezicii urinare) la șoarece și șobolan. Cu toate acestea, se consideră că această activitate genotoxică și cancerigenă se corelează cu modificări care apar în metabolismul paracetamol la doze/concentrații crescute și care nu reprezintă un risc pentru utilizarea clinică.

Nu sunt disponibile studii curente care să utilizeze standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării.

În studiile de toxicitate cu doză unică și cu doză repetată efectuate la șobolan, co-administrarea de paracetamol și ibuprofen într-un raport similar cu cel din Combogesic (și anume raportul paracetamol-ibuprofen de 3,3-la-1) și la niveluri de doză aproximativ egale cu cele pe care le-ar primi pacienții când utilizează Combogesic la doză maximă recomandată, nu a crescut riscul de apariție a toxicității GI sau a toxicității renale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (E330)
Glicerol (E422),
Maltitol lichid (E965)
Polisorbat 80 (E433)
Benzoat de sodiu (E211)
Citrat de sodiu dihidrat (E331)
Sucraloză (E955)
Vivapur MCG 591P (celuloză microcristalină [E460] și croscarmeloză sodică [E466])
Gumă xanthan (E415)
Aromă de corectare a gustului*
Aromă de căpșuni*
Aromă dulce*
Aromă de vanilie*
Carmin (E120)
Apă purificată

*conțin propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

3 luni de la prima deschidere a flaconului, dacă este păstrat la temperaturi sub 25 °C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Combogesic este disponibil în flacoane PET de culoare brună, care conțin 100 ml sau 200 ml suspensie, prevăzute cu capac din polietilenă prevăzut cu filet și cu închidere securizată pentru copii. Fiecare ambalaj este prevăzut cu seringă din polietilenă / polipropilenă de 5 ml (gradată crescător la fiecare 0,5 ml cu marcaj la fiecare 1 ml); seringă dozatoare este pentru administrarea orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament poate prezenta un risc potențial pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15017/2023/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023