

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Combogesic[®]; 32 mg/mL + 9,6 mg/mL; oralna suspenzija
INN: paracetamol, ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL oralne suspenzije sadrži 32 mg paracetamola i 9,6 mg ibuprofena.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Maltitol, tečni (E965) 250 mg/mL
Propilenglikol (E1520) 9,6 mg/mL
Natrijum-benzoat (E211) 1 mg/mL
Natrijum 1,23 mg/mL
Glicerol (E422) 150 mg/mL

Lista svih pomoćnih supstanci je navedena u odeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija.

Viskozna suspenzija ružičaste boje, bez stranih čestica i karakterističnog ukusa jagode.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Combogesic je indikovao za kratkotrajnu terapiju blagog ili umerenog akutnog bola koji se ne može ublažiti pojedinačnom primenom paracetamola ili ibuprofena kod dece uzrasta od 2 do 12 godina, čija telesna masa iznosi 12 kg i više.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za kratkotrajnu oralnu primenu (ne duže od 3 dana).

Najniža efektivna doza treba biti primenjena tokom najkraćeg vremenskog perioda neophodnog za olakšanje simptoma (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Lek Combogesic je namenjen za primenu kod dece uzrasta između 2 i 12 godina.

Lek Combogesic nije namenjen za primenu kod dece uzrasta ispod 2 godine i kod dece sa telesnom masom nižom od 12 kg.

Doze treba primenjivati svakih 6 sati po potrebi, i ne treba primenjivati više od 4 doze u 24 sata.

Kod dece uzrasta do 10 godina od suštinskog je značaja poštovanje doziranja na osnovu telesne mase, a ne na osnovu uzrasta, koji je predstavljen kao približan podatak, isključivo iz informativnih razloga.

Telesna masa	Uzrast (približan podatak)	Doza (mL)	Maksimalna dnevna doza (mL)
12-<14 kg	2 godine	4,5	18
14-<16 kg	3 godine	5,5	22
16-<18 kg	4 godine	6	24
18-<20 kg	5 godina	7	28
20-<22 kg	6 godina	7,5	30
22-<25 kg	7 godina	8,5	34
25-<28 kg	8 godina	9,5	38
28-<31 kg	9 godina	10,5	42
31-<33 kg	10 godina	11,5	46
33-<40 kg*	11-12 godina	12,5	50

* Kod dece uzrasta iznad 10 godina, odnos između telesne mase i uzrasta više nije srazmeran, usled razvoja u toku puberteta, koji ima različit uticaj na telesnu masu i zavisi od polnih i individualnih karakteristika.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega/jetre

Oštećenje funkcije bubrega

Treba biti oprezan kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom. Treba proceniti dozu kod svakog pacijenta pojedinačno. Kod ovih pacijenata, dozu treba održavati što je moguće nižom i pratiti funkciju bubrega (videti odeljak 4.4). Lečenje treba prekinuti kod onih pacijenata koji razviju tešku bubrežnu insuficijenciju. Lek Combogesic je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.3).

Oštećenje funkcije jetre

Treba biti oprezan kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre ili *Gilbert*-ovim sindromom. Kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre, dozu treba proceniti individualno i smanjiti dozu ili proširiti interval doziranja (videti odeljak 4.4). Ovaj proizvod je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oblikom insuficijencije jetre (videti odeljak 4.3).

Način primene

Oralna primena.

Bocu treba dobro protresti pre primene. Da bi se izvukla odgovarajuća doza leka u mililitrima, potrebno je koristiti graduisani špric (videti odeljak 6.5).

Uputstvo za korišćenje šprica:

1. Protresite bocu najmanje 10 sekundi pre upotrebe.
2. Gurnite špric u otvor na vratu boce i čvrsto ga uglavite.
3. Da biste napunili špric, okrenite bocu naopako. Dok držite špric čvrsto na mestu, lagano povucite klip izvlačeći lek do odgovarajuće oznake na špricu.
4. Vratite bocu u prvobitni položaj, a zatim lagano okrenite špric da biste ga izvukli iz otvora.
5. Stavite vrh šprica u detetova usta, u deo između desni i obraza. Pritisnite klip kako biste lagano dali detetu lek.
6. Ukoliko u skladu sa gornjom tabelom, treba da date više od 5 mL leka, ponovite korake od 2 do 5 da biste primenili odgovarajuću količinu leka.
7. Nakon upotrebe vratite poklopac na bocu i zategnite ga. Čuvajte sve lekove van domašaja i vidokruga dece.
8. Operite špric toplom vodom i ostavite da se osuši.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti koji su imali astmu, urtikariju ili alergijske reakcije nakon uzimanja acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL-ova.
- Aktivan ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u anamnezi (dve ili više različitih potvrđenih epizoda ulceracija ili krvarenja)
- Istorija gastrointestinalnog krvarenja ili perforacije povezanih sa prethodnom primenom NSAIL-ova
- Pacijenti sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa IV), insuficijencijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.4.).
- Pacijenti sa cerebrovaskularnim ili drugim aktivnim krvarenjem.
- Pacijenti sa smetnjama u stvaranju krvnih elemenata, poremećajima zgrušavanja i stanjima koja uključuju povećanu sklonost ka krvarenju.
- Treći trimestar trudnoće (videti odeljak 4.6.).
- Pacijenti sa teškom dehidracijom (npr. izazvanom povraćanjem, dijarejom ili nedovoljnim unosom tečnosti).
- Uz istovremenu primenu sa drugim lekovima koji sadrže NSAIL, uključujući ciklooksigenaza-2 (COX-2) selektivne inhibitore i doze acetilsalicilne kiseline iznad 75 mg dnevno (videti odeljak 4.5)
- Uz istovremenu upotrebu sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neželjena dejstva se mogu smanjiti korišćenjem najniže efektivne doze u najkraćem mogućem periodu potrebnom za kontrolu simptoma. Ovaj lek je namenjen za kratkotrajnu primenu i ne preporučuje se upotreba duža od 3 dana. Istovremena primena leka Combogesic sa NSAIL-ovima, uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 treba da se izbegava.

Da biste izbegli rizik od predoziranja:

- nemojte uzimati istovremeno nijedan drugi lek koji sadrži paracetamol.
- nemojte uzimati istovremeno nijedan drugi lek koji sadrži ibuprofen.
- ni u kom slučaju nemojte prekoračiti maksimalnu dozu.

Oštećenje funkcije jetre

Primena paracetamola u dozama većim od preporučenih može da dovede do hepatotoksičnosti ili čak insuficijencije jetre i smrti.

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata koji pokazuju znake pogoršanja funkcije jetre. Lečenje treba prekinuti kod onih pacijenata koji razviju tešku insuficijenciju jetre (videti odeljak 4.2).

Takođe, pacijenti sa oslabljenom funkcijom jetre ili pacijenti sa oboljenjem jetre u anamnezi ili pacijenti koji su na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom ili paracetamolom treba da idu na redovne kontrole radi praćenja funkcije jetre, jer ibuprofen može da ima manji i prolazni uticaj na enzime jetre. Tokom primene ibuprofena i drugih NSAIL prijavljeni su retki slučajevi teških reakcija na jetri, uključujući žuticu i slučajeve hepatitisa sa smrtnim ishodom. Ukoliko poremećaji funkcije jetre duže traju ili se pogoršaju, ili ukoliko se razviju klinički znaci i simptomi koji ukazuju na oboljenje jetre, ili dođe do sistemskih manifestacija (npr. eozinofilija, osip, itd.), treba prekinuti sa primenom ibuprofena. Obe aktivne supstance mogu izazvati hepatotoksičnost, pa čak i insuficijenciju jetre, a posebno paracetamol.

Uzimanje više dnevnih doza odjednom može ozbiljno oštetiti jetru; u tom slučaju gubitak svesti se ne javlja uvek. Međutim, treba odmah potražiti medicinsku pomoć zbog rizika od ireverzibilnog oštećenja jetre (videti odeljak 4.9).

Savetuje se oprez u slučaju sledećih faktora rizika koji mogu sniziti prag toksičnosti paracetamola na nivou jetre. U ovim slučajevima dozu treba prilagoditi i maksimalna dnevna doza se apsolutno ne sme prekoračiti kod ovih pacijenata (videti odeljak 4.2):

- umerena bubrežna insuficijencija (može dovesti do akumulacije konjugovanih jedinjenja)
- blaga do umerena insuficijencija jetre (uključujući *Gilbert*-ov sindrom)
- akutni hepatitis
- istovremena terapija lekovima koji utiču na funkciju jetre
- nedostatak glukoza-6-fosfatdehidrogenaze
- hemolitička anemija
- dehidracija, hipovolemija
- hronična malnutricija, anoreksija, bulimija ili kaheksija (niske rezerve glutaciona u jetri)
- pacijenti koji konzumiraju određene supstance koje spadaju u induktore enzima jetre (alkohol, barbiturati, antikonvulzivi); u ovim slučajevima akumulacija toksičnih metabolita paracetamola može pogoršati ili izazvati lezije jetre (videti odeljak 4.5).

Oštećenje funkcije bubrega

Paracetamol može da se primenjuje kod pacijenata sa hroničnim oboljenjem bubrega bez prilagođavanja doze.

Postoji minimalni rizik od toksičnosti paracetamola kod pacijenata sa umerenom ili teškom insuficijencijom bubrega.

Terapiju treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se javi teška bubrežna insuficijencija (videti odeljak 4.3).

Ipak, što se tiče komponente ibuprofena u ovom leku, potreban je oprez pri započinjanju terapije ibuprofenom kod pacijenata koji pate od dehidracije. Dva glavna metabolita ibuprofena se izlučuju uglavnom

putem urina, stoga oštećenje funkcije bubrega može dovesti do akumulacije ovih metabolita. Značaj ovog podatka nije poznat. Prijavljeno je da NSAIL lekovi izazivaju nefrotoksičnost u različitim oblicima: intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom i insuficijencija bubrega. Oslabljena funkcija bubrega nastala pod uticajem ibuprofena je najčešće reverzibilna. Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, srca ili jetre, kao i kod onih koji uzimaju diuretike i ACE inhibitore, kao i kod starijih pacijenata, savetuje se oprez budući da primena NSAIL-ova može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega. Kod ovih pacijenata treba primenjivati što nižu dozu leka Combogesic i treba pratiti funkciju bubrega.

Kombinovana primena ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora, antiinflamatornih lekova i tiazidnih diuretika

Istovremena primena ACE inhibitora (ACE inhibitora ili antagonista angiotenzinskih receptora), antiinflamatornih lekova (NSAIL ili COX-2 inhibitora) i tiazidnih diuretika povećava rizik od oštećenja funkcije bubrega. Ovo se odnosi i na fiksne kombinacije lekova, koje sadrže lekove koji pripadaju različitim grupama lekova. Pri kombinovanoj primeni ovih lekova neophodno je pažljivo praćenje kreatinina u serumu, posebno pri uvođenju kombinovane terapije. Kombinaciju lekova koje sadrže ove tri grupe lekova treba primenjivati sa oprezom posebno kod pacijenata koji imaju oštećenje funkcije bubrega.

Hematološki efekti

Krvne diskrazije su retko prijavljene. Pacijenti na dugotrajnoj terapiji ibuprofenom treba da budu pod redovnim hematološkim praćenjem.

Poremećaji koagulacije

Kao i drugi NSAIL, ibuprofen može da inhibira agregaciju trombocita. Ibuprofen može da produži vreme krvarenja (ali u okviru normalnog opsega), kod zdravih osoba. Budući da ovaj efekat na produženo krvarenje može da se pogorša kod pacijenata sa poremećajima hemostaze, lekovi koji sadrže ibuprofen treba da se koriste

sa oprezom kod osoba sa poremećajima intrinzičke koagulacije kao i kod osoba na antikoagulantnoj terapiji.

Gastrointestinalni ulkusi i perforacije koje krvare

Gastrointestinalno krvarenje, ulkusi i perforacije koji mogu biti sa smrtnim ishodom, opisani su kod svih NSAIL, bilo kada u toku terapije, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili ozbiljnih gastrointestinalnih epizoda u prethodnoj istoriji bolesti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulkusa ili perforacija se povećava sa povećanjem doze NSAIL i kod pacijenata sa istorijom ulkusa, naročito ako su bili praćeni krvarenjem ili perforacijama (videti odeljak 4.3). Ovi pacijenti bi trebalo da započnu lečenje sa najnižom mogućom dozom leka.

Za pacijente koji spadaju u ovu kategoriju, kao i za pacijente koji uporedo koriste niske doze acetilsalicilne kiseline ili druge lekove sa povećanim rizikom izazivanja gastrointestinalnih poremećaja (videti odeljak 4.5), preporučuje se uporedna primena lekova za zaštitu želudačne sluzokože (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe).

Pacijenti sa gastrointestinalnim oboljenjima u istoriji bolesti, treba da prijave sve neuobičajene abdominalne simptome (naročito gastrointestinalna krvarenja), posebno u početnim fazama terapije.

Preporučuje se oprez kod pacijenata koji istovremeno upotrebljavaju lekove koji mogu povećati rizik od ulkusa ili krvarenja, kao što su oralni kortikosteroidi, antikoagulansi poput varfarina, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili inhibitori agregacije trombocita poput acetilsalicilne kiseline (videti odeljak 4.5).

Ukoliko se pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulkus kod pacijenata koji primenjuju ibuprofen, terapiju treba prekinuti.

NSAIL lekove treba primenjivati uz oprez kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju gastrointestinalne bolesti (ulcerozni kolitis ili Kronovu bolest), zato što može doći do egzacerbacije ovih oboljenja. Zbog ibuprofena u sastavu leka, lek Combogesic treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa porfirijom i varičelom.

Kardiovaskularni trombotički događaji

Kliničke studije ukazuju na to da primena ibuprofena, naročito visokih doza (2400 mg na dan) može dovesti do malog povećanja rizika od nastanka arterijskih trombotskih događaja (na primer, infarkt miokarda ili moždani udar). Sve u svemu, epidemiološke studije ne ukazuju na vezu između primene niskih doza ibuprofena (npr. ≤ 1200 mg dnevno) i povećanja rizika od arterijskih trombotičkih događaja.

Kod pacijenata sa loše kontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II – III), ustanovljenom ishemijskom bolešću srca, bolešću perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću, ibuprofen treba primenjivati samo nakon pažljivog razmatranja, a visoke doze (2400 mg dnevno) treba izbegavati.

Pažljivu procenu treba uraditi i pre uvođenja dugotrajne primene leka kod pacijenata sa faktorima rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje), posebno ako se primenjuju visoke doze ibuprofena (2400 mg dnevno).

Hipertenzija

Primena NSAIL može da dovede do pojave hipertenzije ili pogoršanja postojeće hipertenzije, a pacijenti koji primenjuju antihipertenzive sa NSAIL mogu imati loš antihipertenzivni odgovor. Savetuje se oprez kada se NSAIL propisuju pacijentima sa hipertenzijom. Treba pažljivo pratiti krvni pritisak pri započinjanju terapije NSAIL, kao i u redovnim intervalima u toku terapije.

Srčana insuficijencija

Kod nekih pacijenata koji su primali NSAIL, primećeno je zadržavanje tečnosti i pojava edema; stoga se savetuje oprez kod pacijenata kod kojih dolazi do zadržavanja tečnosti ili kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Teške reakcije na koži

Ozbiljne kožne reakcije, od kojih su neke i sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnson-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, retko su prijavljivane u vezi sa upotrebom NSAIL-ova (videti odeljak 4.8). Čini se da su pacijenti izloženi najvećem riziku od ovih reakcija u ranoj fazi

terapije, a početak reakcije se javlja u većini slučajeva tokom prvog meseca lečenja. Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) u vezi sa lekovima koji sadrže ibuprofen. Ibuprofen treba prekinuti pri prvom pojavljivanju znakova i simptoma teških kožnih reakcija, kao što su osip na koži, lezije sluzokože ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

Postojeća astma

Lekovi koji sadrže ibuprofen ne treba da se primenjuju kod pacijenata sa astmom osetljivom na acetilsalicilnu kiselinu. Takođe, treba ih primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećom astmom.

Oftalmološki efekti

Neželjene oftalmološke reakcije su primećene kod pacijenata na terapiji NSAIL; u skladu sa tim, pacijenti kod kojih dođe do razvoja poremećaja vida tokom terapije lekovima koji sadrže ibuprofen, treba da idu na pregled kod oftalmologa, koji uključuje i pregled vidnog polja.

Aseptični meningitis

Retko su prijavljivani slučajevi aseptičnog meningitisa usled primene lekova koji sadrže ibuprofen, obično, ali ne i uvek, kod pacijenata sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) ili drugim poremećajima vezivnog tkiva.

Potencijalni uticaj na laboratorijska ispitivanja

Paracetamol ne utiče na rezultate laboratorijskih testova koji koriste važeće analitičke sisteme. Međutim, postoje određene metode kod kojih postoji mogućnost uticaja na rezultate laboratorijskih testova, što je opisano u nastavku teksta:

Testovi urina:

Paracetamol u terapijskim dozama može da utiče na određivanje 5-hidroksiindolsirćetne kiseline (5HIAA), uzrokujući lažno pozitivne rezultate. Lažni rezultati mogu se eliminisati izbegavanjem primene paracetamola nekoliko sati pre i tokom sakupljanja uzorka urina.

Maskiranje simptoma infekcije

Lek Combogesic može maskirati simptome infekcije, što može dovesti do odloženog početka odgovarajućeg lečenja i na taj način, do pogoršanja ishoda infekcije. Ovo je primećeno kod vanbolničke bakterijske pneumonije i bakterijskih komplikacija kod varicele. Kada se lek Combogesic primenjuje za ublažavanje bolova izazvanih infekcijom, savetuje se praćenje toka infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se konsultuje sa lekarom ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Kod duže primene analgetika, može se javiti glavobolja, koja ne sme da se leči povećanjem doze leka.

Groznica

Nisu sprovedena nikakva klinička ispitivanja koja bi posebno procenila bezbednost ili efikasnost upotrebe ovog kombinovanog leka sa fiksnom dozom, u postizanju smanjivanja visoke telesne temperature. Ovaj lek nije indikovano za postizanje smanjenja visoke telesne temperature.

Flukloksacilin

Savetuje se oprez ako se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze visokog anjonskog jaza (HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, sepsom, neuhranjenošću i drugim izvorima nedostatka glutaciona (npr. hronični alkoholizam), kao i kod pacijenata koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljiv monitoring, uključujući merenje 5-oksoprolina u urinu.

Posebna upozorenja

Da bi se izbegla egzacerbacija bolesti ili insuficijencija nadbubrežne žlezde pacijenti koji su na produženoj

terapiji kortikosteroidima treba da postepeno obustave terapiju, a ne da je naglo prekinu kada se lekovi koji sadrže ibuprofen uvedu u terapiju.

Postoje dokazi da lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu/sintezu prostaglandina mogu da utiču na smanjenje plodnosti kod žena, tako što deluju na ovulaciju. Ovaj efekat je reverzibilan po prestanku terapije (videti odeljak 4.6).

Ekscipijensi

Ovaj lek sadrži 250 mg/mL maltitola, tečnog. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju koristiti ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

Ovaj lek sadrži 9,6 mg propilenglikola po mL tečnosti, što odgovara 16 mg/kg/dan.

Ovaj lek sadrži 1 mg benzoatne soli na 1 mL tečnosti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Primena leka Combogesic je kontraindikovana kod istovremene primene sa drugim NSAIL lekovima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2) i doze acetilsalicilne kiseline iznad 75 mg dnevno, kao i sa drugim lekovima koji sadrže paracetamol (videti odeljak 4.3).

Zabeležene su sledeće interakcije paracetamola i drugih lekova:

- Antikoagulansi (varfarin) – može biti potrebno smanjenje doze ukoliko se paracetamol i antikoagulansi primenjuju tokom dužeg vremenskog perioda. U ovom slučaju, preporučuje se redovna kontrola INR-a.
- Apsorpcija paracetamola se povećava kada se primenjuje sa supstancama koje povećavaju pražnjenje želuca, npr. metoklopramid ili domperidon.
- Apsorpciju paracetamola smanjuju supstance koje smanjuju pražnjenje želuca, npr. propantelin, antidepresivi sa antiholinergičkim svojstvima i narkotički analgetici.
- Paracetamol može povećati koncentraciju hloramfenikola u plazmi.
- Rizik od toksičnosti paracetamola može biti povećan kod pacijenata koji primaju druge potencijalno hepatotoksične lekove ili uzimaju supstance koje indukuju mikoizomalne enzime jetre, kao što su alkohol i antikonvulzivi (barbiturati, karbamazepin, fenitoin, primidon).
- Istovremena primena paracetamola sa probenecidom može uticati na izlučivanje paracetamola i variranje koncentracije paracetamola u plazmi. Treba razmotriti smanjenje doze paracetamola u slučaju istovremene terapije sa probenecidom.
- Holestiramin smanjuje apsorpciju paracetamola i stoga ga ne treba primenjivati u roku od 1 sata nakon primene paracetamola.
- Teška hepatotoksičnost pri terapijskim dozama ili umereno predoziranje paracetamolom prijavljeni su kod pacijenata koji su primali izoniazid u monoterapiji ili u kombinaciji sa drugim lekovima za tuberkulozu, kao što je rifampicin.
- Teška hepatotoksičnost se javila nakon upotrebe paracetamola kod pacijenata koji su uzimali zidovudin i kotrimoksazol. Istovremena primena paracetamola i zidovudina može izazvati neutropeniju i hepatotoksičnost. Treba izbegavati čestu upotrebu paracetamola kod pacijenata koji se leče zidovudinom.
- Zbog moguće indukcije metabolizma u jetri, paracetamol može izazvati smanjenje bioraspoloživosti lamotrigina uz moguće smanjenje terapijskog efekta.
- Treba biti oprezan kada se paracetamol koristi istovremeno sa flukloksacilinom jer je istovremeni unos povezan sa metaboličkom acidozom visokog anjonskog jaza, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4)

Zabeležene su sledeće interakcije ibuprofena i drugih lekova:

- Antiagregacioni lekovi i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI): povećava se rizik od gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4).
- Antikoagulansi, uključujući varfarin – ibuprofen utiče na stabilnost INR-a i može da pojača rizik od

ozbiljnog krvarenja, koje ponekad može da ima smrtni ishod, posebno iz gastrointestinalnog trakta. Ibuprofen treba primenjivati kod pacijenata koji primaju varfarin samo ukoliko je to apsolutno neophodno, i te pacijente treba pažljivo pratiti.

- Ibuprofen može da smanji renalni klirens i poveća koncentraciju litijuma u plazmi.
- Nesteroidni antiinflamatorni lekovi mogu smanjiti efekat diuretika i antihipertenziva. Diuretici takođe mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-ova. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega (npr. dehidrirani pacijenti ili stariji pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega), istovremeni unos ACE inhibitora, blokatora beta-receptora ili antagonista angiotenzina-II sa inhibitorom ciklooksigenaze može dovesti do daljeg pogoršanja funkcije bubrega, uključujući potencijalnu akutnu bubrežnu insuficijenciju, koja je obično reverzibilna. Stoga, ovakvu kombinaciju treba koristiti samo sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijent se mora uputiti da održava adekvatan unos tečnosti i treba razmotriti redovno praćenje testova funkcije bubrega na početku kombinovane terapije. Istovremena primena ibuprofena i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalemije.
- Ibuprofen smanjuje klirens metotreksata.
- Ibuprofen može da poveća nivo kardioprotektivnih glikozida u plazmi.
- Ibuprofen može da poveća rizik od gastrointestinalnog krvarenja posebno ukoliko se uzima sa kortikosteroidima.
- Rizik od nefrotoksičnog efekta ciklosporina povećava se istovremenom primenom određenih nesteroidnih antiinflamatornih lekova. Slično, ovaj efekat se ne može isključiti za kombinacije ciklosporina sa ibuprofenom.
- NSAIL mogu povećati efekte sulfoniluree. Retki slučajevi hipoglikemije su prijavljeni kod pacijenata sa istovremenom primenom sulfoniluree i ibuprofena. Praćenje nivoa glukoze u krvi preporučuje se kao mera predostrožnosti tokom istovremene upotrebe ibuprofena i sulfoniluree.
- NSAIL mogu smanjiti eliminaciju aminoglikozida.
- Istovremena upotreba ibuprofena sa fenitoinom može povećati nivo fenitoina u serumu.
- Rizik od nefrotoksičnosti se povećava kada se takrolimus primenjuje istovremeno sa ibuprofenom.
- Povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL daju sa zidovudinom. Postoje dokazi koji ukazuju na veći rizik od hematroze i hematoma kod HIV pozitivnih hemofiličnih pacijenata koji istovremeno uzimaju zidovudin i ibuprofen.
- Lekovi koji sadrže probenecid ili sulfipirazon mogu da odlože izlučivanje ibuprofena.
- Eksperimentalni podaci na životinjama ukazuju da NSAIL mogu povećati rizik od napada povezanih sa hinolonskim antibioticima. Pacijenti koji istovremeno uzimaju NSAIL i hinolone mogu imati povećan rizik od razvoja napada.
- Istovremena upotreba ibuprofena i inhibitora CIP2C9 može povećati izloženost ibuprofenu (koji je supstrat CIP2C9). U jednoj studiji sa vorikonazolom i flukonazolom (inhibitori CIP2C9), prikazana je 80 - 100% veća izloženost S(+) ibuprofenu. Treba razmotriti smanjenje doze ibuprofena kada se istovremeno primenjuju moćni inhibitori CIP2C9, posebno kada se visoke doze ibuprofena primenjuju zajedno sa vorikonazolom ili flukonazolom.
- Ginkgo biloba može povećati rizik od krvarenja sa NSAIL.
- Ako se NSAIL koriste u roku od 8-12 dana nakon primene mifepristona, oni mogu smanjiti efekat mifepristona.
- Istovremena upotreba sa ritonavikom može dovesti do povećanja koncentracije NSAIL u plazmi.
- Alkohol, bisfosfonati i okspentifilin (pentoksifilin) mogu pojačati neželjene efekte na gastrointestinalni trakt i rizik od krvarenja i ulceracije.

Acetilsalicilna kiselina

Istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog moguće pojave neželjenih reakcija.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može da kompetitivno inhibira antiagregaciono dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline kada se ova dva leka primenjuju istovremeno. Iako postoje neusaglašenosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka na kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da redovna, dugotrajna upotreba ibuprofena može smanjiti kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Smatra se da nema klinički relevantnog efekta kod povremene upotrebe ibuprofena (videti odeljak 5.1).

Efekti na laboratorijske testove

Paracetamol može interferirati sa laboratorijskim testovima na serumsku mokraćnu kiselinu preko fosfovolframske kiseline i sa testovima šećera u krvi putem glukoza-oksidaze-peroksidaze.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema iskustva o primeni ovog leka kod trudnica.

Podaci u vezi sa primenom ibuprofena

Inhibicija sinteze prostaglandina može imati negativan efekat na trudnoću i/ili embrio-fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećani rizik od spontanog pobačaja, kardioloških malformacija i gastrošize nakon upotrebe inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija je povećan sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja se pokazalo da upotreba inhibitora sinteze prostaglandina povećava pre i post-implantacioni gubitak i embrio-fetalnu smrtnost. Dodatno, povećana učestalost raznih malformacija, uključujući kardiovaskularne, je zabeležena kod životinja koje su primale inhibitore sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, upotreba leka Combogesic može izazvati oligohidramnion koji nastaje kao posledica disfunkcije bubrega ploda. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Pored toga, javljali su se podaci o konstrikciji duktusa arteriozusa nakon terapije u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka terapije. Zbog toga tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba davati osim ako nije neophodno. Ako ibuprofen koristi žena koja pokušava da zatrudni, ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doza treba da bude što niža, a trajanje lečenja što je moguće kraće. Prenatalni monitoring za oligohidramnion i duktus arteriozus treba razmotriti kada se lek Combogesic primenjuje tokom nekoliko dana nakon navršene 20. gestacione nedelje. Terapiju lekom Combogesic treba prekinuti ako se dijagnostikuje oligohidramnion ili konstrikcija ductus arteriosusa.

U toku trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti plod sledećim rizicima:

- kardiopulmonarna toksičnost (sa prevremenim zatvaranjem duktus arteriosus-a i pulmonarnom hipertenzijom);
- poremećaj funkcije bubrega (videti prethodni tekst)

Na kraju trudnoće, inhibitori sinteze prostaglandina mogu izazvati kod majki i novorođenčeta:

- moguće produženje vremena krvarenja,
- inhibiciju kontrakcija uterusa, koji mogu dovesti do odlaganja i prolongiranja porođaja

Posledično, lek Combogesic je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 5.3).

Podaci u vezi sa primenom paracetamola

Veliki broj podataka o trudnicama koje koriste paracetamol ne ukazuju na malformaciju, niti na feto/neonatalnu toksičnost. Epidemiološke studije o neurološkom razvoju kod dece izložene paracetamolu *in utero* pokazuju nekonzistentne rezultate. Paracetamol se može koristiti tokom trudnoće ukoliko je klinički potreban, treba ga koristiti u najnižoj efektivnoj dozi, u najkraćem mogućem periodu.

Dojenje

Paracetamol se izlučuje u majčino mleko, ali ne u klinički značajnoj količini, a postojeći podaci ne ukazuju na to da je lek kontraindikovano tokom dojenja.

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu preći u majčino mleko u veoma malim količinama. Nisu poznata štetna dejstva na odojčad.

Na osnovu ovih podataka, nije potrebno prekidati dojenje, ukoliko je potrebno kratkotrajno lečenje lekom Combogesic u preporučenim dozama.

Plodnost

Primena ovog leka može da utiče na plodnost kod žena, i njegova primena se ne preporučuje ženama koje pokušavaju da zatrudne. Kod žena koje imaju probleme da ostanu u drugom stanju ili koje su na ispitivanjima neplodnosti, preporučuje se prekid primene ovog leka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon primene NSAID lekova mogu se javiti neželjena dejstva poput nesvestice, pospanosti, zamora i poremećaja vida. Ukoliko se ova neželjena dejstva jave, pacijent ne treba da upravlja vozilima ili da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Klinička ispitivanja neželjenih dejstava kombinacije paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg u vidu film-tablete kod odraslih, i kombinacije paracetamol 32 mg/mL i ibuprofen 9,6 mg/mL u vidu oralne suspenzije kod dece, nisu otkrila druga neželjena dejstva osim onih koja se javljaju usled primene monoterapije paracetamola ili monoterapije ibuprofena.

Neželjene reakcije su navedene po učestalosti na osnovu sledeće podele:

1. veoma česte ($\geq 1/10$);
2. česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
4. retke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
5. veoma retke ($< 1/10000$);
6. nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije	Veoma retke: Egzacerbacije inflamacije povezane sa infekcijama (npr. razvoj nekrotizirajućeg fasciitisa)
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povremene: Snižen nivo hemoglobina i hematokrita. Epizode krvarenja (npr. epistaksa, menoragija) Veoma retke: Hematopoetski poremećaji (agranulocitoza, anemija, aplastična anemija, hemolitička anemija, leukopenija, neutropenija, pancitopenija i trombocitopenija sa ili bez purpure)
Poremećaji imunskog sistema	Povremene: Serumska bolest, sindrom eritemskog lupusa, Henoch-Schönlein vaskulitis Veoma retke: Reakcije preosetljivosti, uključujući osip na koži i unakrsna preosetljivost sa simpatomimeticima.
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremene: Ginekomastija, hipoglikemijske reakcije Veoma retke: Hipokalemija, metabolička acidoza ¹
Poremećaji nervnog sistema	Česte: Vrtoglavica, glavobolja, nervoza Povremene: Depresija, nesаница, konfuzija, emocionalna labilnost, pospanost, aseptični meningitis praćen temperaturom i komom Retke: Parestezije, halucinacije, poremećaji snova Veoma retke: Paradoksalna stimulacija, optički neuritis, psihomotorni poremećaji, ekstrapiramidalni efekti, tremor i konvulzije.
Poremećaji oka	Povremene: Ambliopija ²
Poremećaji uha i labirinta	Česte: Tinitus Veoma retke: Vertigo
Kardiološki poremećaji	Česte: Edem, retencija tečnosti Veoma retke: Palpitacije; tahikardija; aritmija i drugi poremećaji srčanog ritma, hipertenzija, isršana insuficijencija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Povremene: Gusta sekrecija iz respiratornog trakta. Kod dece koja treba da se podvrgnu tonzilektomiji, prijavljen je stridor. Hipoksemija.

	Veoma retke: Astma, egzacerbacija astme, bronhospazam i dispneja.
Gastrointestinalni poremećaji	Česte: Abdominalni bol, dijareja, dispepsija, mučnina, neprijatnost u stomaku i povraćanje, flatulencija, konstipacija, blago krvarenje u gastrointestinalnom traktu koje u izuzetnim slučajevima može izazvati anemiju. Povremene: Peptički/gastrični ulkus, perforacije ili gastrointestinalno krvarenje, sa simptomima melene i hematemeze ³ . Ulcerozni stomatitis i egzacerbacija kolitisa i Kronove bolesti. Gastritis. Pankreatitis i poremećaj lučenja želudačne kiseline. Veoma retke: Ezofagitis, formiranje striktura na crevima nalik na dijafragme.
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retke: Oštećenje jetre, posebno tokom dugoročne terapije, insuficijencija jetre. Poremećaj funkcije jetre, hepatitis i žutica ⁴ .
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česte: Osip (uključujući makulopapularni osip), pruritus. Povremene: Angioedem Retke: Urtikarija Veoma retke: Alopecija. Hiperhidroza, purpura i fotosenzitivnost. Eksfolijativne dermatoze. Bulozne reakcije uključujući multiformni eritem, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Ozbiljne reakcije na koži. Ozbiljne infekcije kože i komplikacije mekog tkiva mogu nastati tokom infekcije varičelom. Nepoznata učestalost: Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom), Akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP).
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Povremene: Urinarna retencija Retke: Oštećenje tkiva bubrega (papilarna nekroza) ⁵ . Veoma retke: Sterilna piurija (zamućen urin). Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući intersticijalni nefritis, nefrotski sindrom, i akutnu i hroničnu insuficijenciju bubrega ⁶ . Povećanje rizika od karcinoma ćelija bubrega. Povećan rizik od završnog stadijuma bolesti bubrega kod pacijenata koji uzimaju više od 1000 mg dnevno.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno: Pireksija. Veoma retke : Umor i malaksalost.
Ispitivanja	Česte: Povećane vrednosti alanin-aminotransferaze, gamaglutamil-transferaze i poremećaj testova funkcije jetre pod uticajem paracetamola. Povećane vrednosti kreatinina i uree u krvi. Povremene: Povećane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi i kreatinin fosfokinaze u krvi, smanjene vrednosti hemoglobina, povećan broj trombocita. Retke: Povećane koncentracije mokraćne kiseline u krvi.
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Povremene: Prijavljeno je post-operativno krvarenje nakon tonzilektomije.

1. Prijavljena je metabolička acidoza nakon masivnog predoziranja paracetamolom.
2. Došlo je do zamućenja i/ili smanjenja vida (skotom i/ili promena u percepciji boja), ali se ovaj efekat obično poništi nakon prestanka terapije.
3. Peptički/gastrointestinalni ulkus, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, sa simptomima melene i hematemeze, ponekad su sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih osoba.
4. U slučaju predoziranja paracetamol može izazvati akutnu insuficijenciju jetre, oštećenje jetre, nekrozu jetre i povredu jetre.
5. Oštećenje bubrežnog tkiva (papilarna nekroza), posebno u dugotrajnoj terapiji.

6. Neželjeni efekti na bubrege se najčešće primećuju nakon predoziranja, posle hronične zloupotrebe (često sa više analgetika) ili u vezi sa hepatotoksičnošću koja je indukovana primenom paracetamola.

Kliničke studije ukazuju na to da primena ibuprofena, naročito visokih doza (2400 mg dnevno) može da dovede do malog povećanja rizika od nastanka arterijskih trombotskih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar) (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Paracetamol

Nakon predoziranja paracetamolom može da dođe do oštećenja jetre ili insuficijencije jetre, naročito kod male dece, u slučaju postojeće insuficijencije jetre ili bubrega, hronične neuhranjenosti ili primene enzimskih induktora. Simptomi predoziranja paracetamolom u toku prva 24 sata su bledilo, mučnina, povraćanje, gubitak apetita, bol u stomaku. Oštećenje jetre može da se primeti u roku od 12 do 48 sati posle unosa leka. Mogu da se jave poremećaji metabolizma glukoze i metabolička acidoza. U slučajevima teškog trovanja, insuficijencija jetre može da napreduje do encefalopatije, kome i smrti. Akutna bubrežna insuficijencija sa akutnom tubularnom nekrozom može da se razvije i ukoliko ne postoji teško oštećenje jetre. Prijavljene su srčane aritmije. Oštećenje jetre je moguće kod odraslih koji su uzeli 10 g ili više od 10 g paracetamola ili kod dece koja su uzela 150 mg/kg paracetamola, zbog prevelike količine toksičnog metabolita.

Takođe je primećeno povećanje transaminaza (ALT, AST), laktat dehidrogenaze i bilirubina, uz produženo protrombinsko vreme (12 do 48 sati nakon ingestije).

Hepatički prag toksičnosti može biti snižen u prisustvu jednog od faktora rizika navedenih u gornjem tekstu.

Ibuprofen

Simptomi uključuju mučninu, bol u stomaku i povraćanje, vrtoglavicu, konvulzivne napade i retko, gubitak svesti. Klinička slika predoziranja ibuprofenom može da se razvije i do depresije centralnog nervnog sistema i respiratornog sistema.

Kod teških trovanja, može doći do metaboličke acidoze.

Lečenje:

Paracetamol

Brzo započinjanje terapije je ključno za rešavanje predoziranja paracetamolom čak i kada ne postoje očigledni

simptomi, zbog rizika od oštećenja jetre, koje može da se javi sa zakašnjenjem od nekoliko sati do čak nekoliko dana. Savetuje se primena lekova bez odlaganja, kod svakog pacijenta koji je uneo 7,5 g paracetamola ili više u prethodna 4 sata. Treba razmotriti ispiranje želuca. Što pre treba započeti sa terapijom antidotom kao što je acetilcistein (intravenski) ili metionin (oralno) kako bi se sprečilo oštećenje jetre.

Urgentan postupak u terapiji trovanja:

- Hitna hospitalizacija.
- Uzorak krvi za određivanje početne koncentracije paracetamola u plazmi.
- Treba razmotriti ispiranje želuca.
- Davanje aktivnog uglja, ako je moguće, u roku od jednog sata nakon ingestije.
- Primenu antidota acetilcisteina (intravenozno) treba započeti što je pre moguće, ako je moguće u roku od 8 sati nakon ingestije. Acetilcistein je najefikasniji kada se primenjuje tokom prvih 8 sati nakon predoziranja, a efekat se progresivno smanjuje između 8 i 16 sati. Ranije se verovalo da početak lečenja više od 15 sati nakon predoziranja nije bio od koristi i da bi mogao da poveća rizik od hepatične encefalopatije. Međutim, sada se pokazalo da je kasna primena bezbedna, a studije pacijenata lečenih do 36 sati nakon ingestije sugerišu da se korisni rezultati mogu postići nakon 15 sati. Štaviše, pokazalo se da kod pacijenata koji su već razvili fulminantnu insuficijenciju jetre, primena intravenskog acetilcisteina smanjuje morbiditet i mortalitet. Početna doza acetilcisteina od 150 mg/kg u 200 mL 5% rastvora glukoze se primenjuje intravenski u trajanju od 15 minuta, a nakon toga se primenjuje kao i.v. infuzija u dozi od 50 mg/kg u 500 mL 5% rastvora glukoze u trajanju od 4 sata, a zatim u dozi od 100 mg/kg u 1 L 5% rastvora glukoze u trajanju od 16 sati. Zapreminu i.v. infuzije treba modifikovati u slučaju primene kod dece.

Ibuprofen

U slučajevima akutnog predoziranja, stomak treba isprazniti povraćanjem ili ispiranjem želuca, mada se mala količina leka verovatno neće izlučiti ako je prošlo više od sat vremena od ingestije. Budući da je ovaj lek kiseo i da se izlučuje putem urina, teoretski može biti korisno da se primeni alkalna supstanca i na taj način da se izazove diureza. Pored suportivnih mera, oralna primena aktivnog uglja može da pomogne da se smanji apsorpcija i reapsorpcija ibuprofena iz digestivnog trakta.

Dokazi o ozbiljnim simptomima predoziranja će možda postati očigledni do 4 ili 5 dana nakon predoziranja i pacijente treba pažljivo pratiti tokom dužeg perioda.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antipiretici; anilidi

ATC šifra: N02BE51

Mehanizam dejstva

Iako nije precizno definisano tačno mesto i mehanizam analgetskog dejstva paracetamola, pretpostavlja se da ovaj lek indukuje analgeziju tako što podiže prag bola. Potencijalni mehanizam može da se odnosi i na inhibiciju puta azotnog oksida posredovanog receptorima za mnoge neurotransmitere uključujući i N-metil-D-aspartat i supstancu P.

Ibuprofen je derivat propionske kiseline koji ima analgetsko, antiinflamatorno i antipiretičko dejstvo. Terapijski efekat ovog leka kao leka iz grupe NSAID proizilazi iz inhibicije enzima ciklooksigenaze, što dovodi do smanjivanja sinteze prostaglandina.

Eksperimentalni podaci ukazuju da ibuprofen može da mehanizmom kompetitivne inhibicije deluje na antiagregaciono dejstvo niskih doza acetilsalicilne kiseline kada se ova dva leka primenjuju istovremeno. U nekim farmakodinamskim studijama je pokazano da pojedinačna doza od 400 mg ibuprofena primenjena 8 sati pre ili 30 minuta nakon acetilsalicilne kiseline sa trenutnim oslobađanjem (81 mg), izaziva smanjivanje efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Međutim, ovi podaci su ograničeni i ekstrapolacija ovih podataka na kliničke uslove nije dovoljno sigurna da bi se mogla isključiti

mogućnost uticaja dugoročne primene ibuprofena na kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Što se tiče povremene primene ibuprofena, klinički relevantni efekti nisu utvrđeni (videti odeljak 4.5).

Klinička ispitivanja

Jednodozna, otvorena, ukrštena studija sa prelaskom između grupa je sprovedena kod zdravih dobrovoljaca da bi se uporedila farmakokinetika leka Combogesic i odgovarajućeg proizvoda formulisanog za odrasle u obliku film-tableta paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg. Ova studija je utvrdila sledeće:

- Ukupna izloženost paracetamolu i ibuprofenu (površina ispod krive PIK-a) je bila ista kod leka Combogesic i poredbenog leka paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg, film-tablete
- Maksimalna koncentracija u plazmi je bila neznatno veća kod leka Combogesic, dok je vreme postizanja maksimalne koncentracije u plazmi bilo isto
- Hrana je smanjila maksimalnu koncentraciju u plazmi i odložila vreme do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi, posebno kod paracetamola.

Randomizovane, dvostruko slepe studije su sprovedene sa formulacijom za odrasle da bi se ispitalo dejstvo ove kombinacije lekova na akutni dentalni bol kao model postoperativnog bola. Studije su pokazale sledeće:

- Tokom 48 sati, poredbeni preparat paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg, film-tableta je pokazao brži početak dejstva u odnosu na monoterapiju paracetamolom ili ibuprofenom i pružio je bolje analgetsko dejstvo od iste dnevne doze paracetamola ($p=0,007$ pri mirovanju, $p=0,006$ tokom aktivnosti) i ibuprofena ($p=0,003$ pri mirovanju, $p=0,007$ tokom aktivnosti).
- Sve tri procenjivane doze (polovina tablete ili jedna tableta ili dve tablete) bile su efikasne u poređenju sa placeboom ($p=0,004 - 0,002$), a najviša doza (dve tablete) je imala najveću stopu odgovora (50%), najniži maksimalni VAS skor bola, najduže vreme do primene terapije za brzo olakšanje simptoma i najmanji procenat pacijenata kojima je bila potrebna primena terapije za brzo olakšanje simptoma. Svi ovi rezultati su bili značajno drugačiji u odnosu na placebo ($p<0,05$).

Jedna randomizovana, jednostruko slepa studija dizajna paralelnih grupa je poredila farmakokinetičke profile, odnos doze i efekta, analgetsku efikasnost i bezbednost velikih i malih doza tokom primene leka Combogesic (paracetamol 32 mg/mL i ibuprofen 9,6 mg/mL oralna suspenzija) kod 251 deteta koje je imalo tonzilektomiju sa ili bez adenoidektomije (visoka doza: 15 mg/kg paracetamola + 4,5 mg/kg ibuprofena, niska doza: 12 mg/kg paracetamola + 3,6 mg ibuprofena). Na dan operacije, pacijentima je primenjena udarna doza (koja odgovara dvostrukoj dozi održavanja) 30 minuta pre operacije. Nakon operacije, ispitivani lek je primenjen na svakih 4-6 sati do maksimalno 4 doze tokom 24 sata. Studija je pokazala sledeće:

- Primena visoke doze je dovela do dozno-zavisnog porasta izloženosti paracetamolu i ibuprofenu u poređenju sa niskom dozom, uz prosečni C_{max} paracetamola od 22,7 mikrogram/mL i prosečni C_{max} ibuprofena od 29,2 mikrogram/mL u grupi koja je primala visoku dozu. Prosečni PIK_{0-6h} u grupi koja je primala visoku dozu je iznosio 69,0 mikrogram.h/mL za paracetamol i 79,4 mikrogram.h/mL za ibuprofen. Maksimalne koncentracije u plazmi su postignute u isto vreme u obe grupe (približno 1,4 sata za obe komponente).
- Manje pacijenata koji su primili visoku dozu leka Combogesic je imalo potrebu za dodatnom terapijom bola na dan operacije od pacijenata koji su primili nisku dozu ovog leka (31,4% prema 47,7%, $p=0,019$).
- Oba dozna režima su obezbedila ekvivalentnu analgeziju prvog dana nakon operacije.
- Bezbednost leka Combogesic je procenjivana do 10 dana nakon operacije i procenjeno je da je bila ekvivalentna u obe grupe pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

I paracetamol i ibuprofen se brzo resorbuju iz gastrointestinalnog trakta i postižu maksimalne koncentracije u plazmi nakon 10 do 60 minuta od oralne primene.

U studiji kod dece koja treba da budu podvrgnuta tonzilektomiji, oralna primena leka Combogesic pre operacije je dovela do maksimalnih koncentracija paracetamola i ibuprofena u plazmi nakon približno 80 minuta.

Brzina i obim resorpcije paracetamola i ibuprofena iz ove kombinacije je blago odložena u slučaju primene nakon obroka.

Distribucija

Kao i svi lekovi koji sadrže paracetamol, i ovaj lek se distribuira u većinu telesnih tkiva.

Ibuprofen se u velikoj meri (90-99%) vezuje za proteine plazme.

Metabolizam

Paracetamol se u velikoj meri metaboliše u jetri i izlučuje putem urina, uglavnom u obliku neaktivnih konjugata

glukuronida i sulfo-konjugata. Manje od 5% se izlučuje u nepromenjenom obliku. U metabolite paracetamola spada i minorni hidroksilovani intermedijer koji ima hepatotoksično dejstvo. Ovaj aktivni intermedijer se detoksikuje sa glutationom u procesu konjugacije, ali može da se akumulira u slučaju predoziranja paracetamolom i ukoliko se ne tretira, može izazvati ozbiljno, pa čak i ireverzibilno oštećenje jetre.

Paracetamol se metaboliše drugačije kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi i male dece u poređenju sa odraslim osobama, pri čemu je sulfatni konjugat najdominantniji.

Ibuprofen se u velikoj meri metaboliše u neaktivna jedinjenja u jetri, uglavnom glukuronidacijom.

Metabolički putevi paracetamola i ibuprofena su različiti i ne bi trebalo da postoje interakcije između ova dva

leka kod kojih bi metabolizam jednog uticao na metabolizam drugog leka. U jednoj formalnoj studiji, u kojoj je korišćenjem humanih enzima jetre, ispitivana takva mogućnost, nije ustanovljena nikakva potencijalna interakcija metaboličkih puteva ova dva leka.

U drugoj studiji je procenjivan efekat ibuprofena na oksidativni metabolizam paracetamola kod zdravih dobrovoljaca u uslovima gladovanja. Rezultati studije su pokazali da ibuprofen ne utiče na količinu paracetamola koja prolazi kroz oksidativni metabolizam, jer su količine paracetamola i njegovih metabolita (glutation-, merkapturat-, cistein-, glukuronid-, i sulfat-paracetamol) bile slične kada se paracetamol primenjivao sam, i istovremeno sa ibuprofenom (kao fiksna kombinacija). Ova studija objašnjava da ne postoji nikakav dodatni rizik za jetru od hepatotoksičnog metabolita paracetamola, NAPQI, ukoliko se paracetamol primenjuje sa ibuprofenom.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije paracetamola iznosi 1 do 3 sata.

Oba neaktivna metabolita i mala količina nepromenjenog ibuprofena se izlučuju brzo i potpuno putem bubrega,

pri čemu se 95% primenjene doze eliminiše putem urina u roku od 4 sata nakon primene.

Poluvreme eliminacije ibuprofena iznosi oko 2 sata.

Farmakokinetički odnos

Jedna specifična studija koja je ispitivala mogućnost uticaja paracetamola na plazma klirens ibuprofena i obrnuto, nije otkrila nikakve interakcije između ova dva leka.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Ibuprofen

Suphronična i hronična toksičnost ibuprofena u eksperimentima na životinjama je primećena prvenstveno u vidu lezija i ulceracija u gastrointestinalnom traktu. *In vitro* i *in vivo* studije nisu dale klinički relevantne dokaze o mutagenom potencijalu ibuprofena. U studijama na pacovima i miševima, nije bilo dokaza o karcinogenim efektima ibuprofena. Ibuprofen je doveo do inhibicije ovulacije kod kunića kao i do ometanja implantacije kod raznih vrsta životinja (kunići, pacovi, miševi). Eksperimentalne studije su pokazale da

ibuprofen prolazi kroz placentu. Kod primene toksičnih doza za majku, primećena je veća učestalost malformacija (defekti ventrikularnog septuma).

Studije o proceni rizika po životnu sredinu su pokazale da ibuprofen može predstavljati rizik za vodeni svet, posebno za ribe.

Paracetamol

Paracetamol u hepatotoksičnim dozama je pokazao genotoksični i karcinogeni potencijal (tumori jetre i mokraćne bežike) kod miševa i pacova. Ipak, smatra se da je ovo genotoksično i karcinogeno dejstvo povezano sa promenama u metabolizmu paracetamola kada se primenjuje u visokim dozama/koncentracijama i ne predstavlja rizik za kliničku primenu.

Konvencionalne studije koje koriste trenutno prihvaćene standarde za procenu reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu dostupne.

U studijama toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza sprovedenim na pacovima, istovremena primena paracetamola i ibuprofena čiji je odnos ekvivalentan odnosu paracetamola i ibuprofena u leku Combogesic (tj. kada je odnos paracetamola i ibuprofena 3,3:1) i sa nivoima doza približno jednakim onima koje bi pacijenti primili kada bi koristili lek Combogesic u maksimalnoj preporučenoj dozi, nije dovela do povećanog rizika od gastrointestinalne ili renalne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Limunska kiselina, monohidrat (E330)

Glicerol (E422)

Maltitol, tečni (E965)

Polisorbat 80 (E433)

Natrijum-benzoat (E211)

Trinatrijum-citrat, dihidrat (E331)

Sukraloza (E955)

Vivapur MCG 591P (mikrokristalna celuloza [E460] i karmeloza-natrijum [E466])

Ksantan guma (E415)

Aroma za maskiranje ukusa *

Aroma jagode*

Slatka aroma *

Aroma vanile *

Karmin (E120)

Voda, prečišćena

*Sadrži propilenglikol (E1520).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja originalnog pakovanja: 3 meseca kada se lek čuva na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je tamna PET boca (100 mL) sa sigurnosnim zatvaračem za decu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi PET boca (100 mL), špric za doziranje (5 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O., Milorada Jovanovića 9, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

000461091 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

16.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.