

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Combogesic 500 mg/150 mg pulbere pentru soluție orală în plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține paracetamol 500 mg și ibuprofen 150 mg (sub formă de lizinat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Aspartam (6,2 mg per plic), sucroză (1542,0 mg per plic)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi punctul 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție orală în plic.

Pulbere de culoare galben deschis până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pentru tratamentul pe termen scurt al durerii ușoare până la moderate la adulți. Acest medicament este adecvat în special pentru durerea care nu a fost ameliorată de ibuprofen sau paracetamol administrate în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru administrare orală și doar pe termen scurt (nu mai mult de 3 zile).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4). Pacientul trebuie să solicite consultul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează sau dacă administrarea medicamentului este necesară mai mult de 3 zile.

Adulți (cu greutatea corporală > 50 kg)

Doza uzuală este de unul până la două plicuri, luate la interval de șase ore, după cum este necesar, până la un maxim de șase plicuri în decurs de 24 de ore. Dacă dozele unice dintr-un plic nu controlează simptomele, se pot administra maximum două plicuri, de până la trei ori pe zi.

Intervalul dintre dozele unice trebuie să fie de cel puțin șase ore. Nu trebuie depășită doza zilnică maximă de 3000 mg paracetamol și 900 mg ibuprofen într-un interval de 24 de ore.

Cu excepția cazului în care este recomandat de un medic, doza zilnică maximă de paracetamol nu trebuie să depășească 2 g de paracetamol pe zi în următoarele situații:

- Alcoolism cronic
- Deshidratare
- Malnutriție cronică

Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări speciale ale dozei; cu toate acestea, la subiecții vârstnici fragili, imobilizați sau la pacienții vârstnici cu insuficiență renală sau hepatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau a frecvenței administrării (vezi pct. 4.4). Vârstnicii prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. Dacă se consideră necesar a fi administrat un AINS, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă perioadă posibilă de timp. Pacientul trebuie monitorizat periodic pentru hemoragii gastrointestinale în timpul tratamentului cu AINS.

Pacienți cu insuficiență renală/ hepatică

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Doza trebuie menținută cât mai mică posibil (vezi pct. 4.4).

Acest medicament este contraindicat pacienților care prezintă insuficiență renală severă sau pacienților care prezintă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Mod de administrare

Pentru a reduce la minimum reacțiile adverse, se recomandă ca pacienții să ia acest medicament după masă.

Combogesic trebuie administrat prin dizolvarea conținutului plicului într-un pahar cu apă fierbinte.

4.3 Contraindicații

Utilizarea acestui medicament este contraindicată:

- pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- pacienților cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificare NYHA)
- pacienților cu antecedente de reacții de hipersensibilitate (de exemplu, bronhospasm, angioedem, astm bronșic, rinită sau urticarie) asociate cu administrarea de acid acetilsalicilic sau de alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- pacienților cu antecedente de sângerare sau perforare gastrointestinală legate de terapia anterioară cu AINS
- pacienților cu ulcer gastro-duodenal activ sau antecedente de ulcer gastro-duodenal recurent/hemoragie recurentă (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedite).
- pacienților cu insuficiență hepatică severă sau cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4).
- pacienților cu sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă
- pacienților cu tulburări de formare a sângelui
- în timpul ultimelor 3 luni de sarcină (vezi pct. 4.6).

- pacienților cu deshidratare severă.

Acest medicament nu trebuie utilizat concomitent cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic în doze mai mari de 75 mg pe zi, salicilați sau cu alte medicamente anti-inflamatoare (AINS) (vezi pct. 4.5). Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu acid acetilsalicilic în doze mici (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2). Acest medicament este destinat numai pentru administrarea de scurtă durată și nu este recomandat pentru utilizare mai mult de 3 zile.

Pentru a evita riscul de supradozaj (vezi pct. 4.3 și 4.9):

- nu trebuie utilizate în același timp alte medicamente care conțin paracetamol
- nu trebuie utilizate în același timp alte medicamente care conțin ibuprofen

Insuficiență hepatică

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

De asemenea, la pacienții cu disfuncție hepatică sau antecedente de boli hepatice sau la pacienții care urmează un tratament de lungă durată cu ibuprofen sau cu paracetamol, funcția hepatică trebuie monitorizată la intervale regulate, deoarece s-a raportat că ibuprofenul prezintă un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice. Se recomandă reducerea dozei la pacienții care prezintă semne de deteriorare a funcției hepatice (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie întrerupt la acei pacienți care dezvoltă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

În cazul administrării de ibuprofen, similar cu alte AINS, au fost raportate reacții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri letale de hepatită, dar rare. În cazul în care testele hepatice cu valori anormale persistă sau se agravează sau dacă apar semne și simptome de afecțiuni hepatice sau în cazul în care apar manifestări sistemice (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate tranzitorii, etc), administrarea de ibuprofen trebuie întreruptă. Ambele substanțe active au fost raportate cu posibilitatea de a cauza hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică, mai ales paracetamolul.

Pacienții care consumă în mod regulat alcool, în cantități mai mari decât cele recomandate, nu trebuie să ia acest medicament.

Insuficiență renală

Paracetamolul poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate pentru paracetamol la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Cu toate acestea, pentru componenta ibuprofen a acestui medicament - se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu ibuprofen la pacienții 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 lucru este necunoscută. S-a raportat că AINS provoacă nefrotoxicitate sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență renală. Insuficiența renală cauzată de utilizarea ibuprofenului este de obicei reversibilă. La pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau hepatică și la cei care iau diuretice și inhibitori ECA, precum și la vârstnici, este necesară prudență, deoarece utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie menținută cât mai mică posibil și funcția renală trebuie monitorizată la acești pacienți.

Utilizarea concomitentă cu 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 de medicamente în combinație fixă, care conțin mai mult de o clasă de medicamente. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie însoțită de o monitorizare crescută a creatininei serice, în special la inițierea terapiei concomitente. Terapia concomitentă cu medicamente din aceste trei clase trebuie utilizată cu prudență la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală preexistentă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei recomandate în cazul pacienților vârstnici care au nevoie de terapie cu paracetamol. Cu toate acestea, se recomandă prudență în ceea ce privește utilizarea de ibuprofen, din cauza faptului că nu trebuie administrat la adulți cu vârsta de peste 65 de ani fără a se ține cont de comorbidități și alte medicamente folosite concomitent, din cauza unui risc crescut de reacții adverse, în special insuficiență cardiacă, ulcerații gastrointestinale și insuficiență renală.

Efecte hematologice

Rar au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen trebuie monitorizați regulat din punct de vedere hematologic.

Tulburări de coagulare

Similar altor AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. A fost demonstrat faptul că ibuprofenul prelungește timpul de sângerare (dar în 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 anti-coagulantă.

Evenimente gastrointestinale

Sângerări gastro-intestinale (GI), ulcerații sau perforații, care pot fi letale, au fost raportate la toate AINS, în orice moment în timpul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare anterioare sau antecedente de evenimente GI grave.

Riscul de hemoragie GI, ulceratie sau perforatie gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforatie (vezi pct. 4.3) și la vîrstnici. 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 GI, în special dacă sunt vârstnici, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia GI), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulceratie sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Din cauza substanței active ibuprofen din compoziția acestui medicament, Combogesic trebuie administrat cu precauție la pacienții cu antecedente de afecțiuni GI (colită ulcerativă, boală Crohn), precum și la pacienții cu porfirie.

Pacienții vârstnici prezintă o frecvență crescută de reacții adverse la AINS, în special sângerări gastrointestinale sau perforații, care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt în cazul în care apar orice dovezi de hemoragii sau ulcerații gastrointestinale.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

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, ≤ 1200 mg/zi) este asociat cu un risc crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale.

Riscurile sunt descrise ca fiind minime la dozele zilnice maxime, care includ doza de ibuprofen de 1200 mg. Doza zilnică maximă recomandată pentru acest medicament este de 900 mg (Raportul Agenției Europene pentru Medicamente concluzionează pozitiv balanța beneficiu-risc pentru AINS non-selective, Octombrie 2006).

Pacienții cu afecțiuni cardiovasculare sau factori de risc cardiovascular pot prezenta, de asemenea, un risc mai mare. Pentru a reduce la minimum riscul potențial al unui eveniment cardiovascular advers în cazul pacienților care utilizează un AINS, în special în cazul celor cu factori de risc cardiovascular, trebuie să fie utilizată cea mai mică doză eficientă, pentru cea mai scurtă durată posibilă.

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 numai după o atentă evaluare, 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 de apariție a evenimentelor cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat), mai ales când este necesară administrarea de doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Au fost raportate cazuri de sindrom Kounis la pacienții tratați cu ibuprofen (sub formă de lizinat). Sindromul Kounis se definește ca simptome cardiovasculare secundare unei reacții alergice sau de hipersensibilitate, asociat cu constricția arterelor coronare și cu potențial de a provoca infarct miocardic.

Hipertensiune arterială

AINS pot duce la apariția de novo a hipertensiunii arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente și 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.

Insuficiență cardiacă

Au fost observate retenție de lichide și edeme în cazul pacienților care utilizează AINS; prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu retenție de lichide sau insuficiență cardiacă.

Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv dermatită exfoliativă, eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție indusă de medicament asociată cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale au fost raportate rar în asociere cu utilizarea ibuprofenului (vezi pct. 4.8).

Majoritatea acestor reacții au apărut în prima lună.

Dacă apar semne și simptome care sugerează aceste reacții, tratamentul cu ibuprofen trebuie imediat întrerupt și se va lua în considerare un tratament alternativ (după caz).

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic indus de acidul acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm bronșic pre-existent.

Efecte oftalmologice

Au fost observate efecte oftalmologice adverse la tratamentul cu AINS; în consecință, pacienții care prezintă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie să solicite un examen oftalmologic, inclusiv al câmpurilor centrale de vedere.

Meningită aseptică

În cazul medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată rar, de obicei, dar nu întotdeauna la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv.

Interferențe posibile cu testele de laborator

În cazul utilizării sistemelor analitice actuale, paracetamolul nu cauzează interferențe cu testele de laborator. Cu toate acestea, există anumite metode în care interferențele cu testele de laborator sunt prezente, așa cum este descris mai jos:

Teste de urină:

Paracetamolul, în doze terapeutice, poate interfera cu determinarea acidului 5-hidroxiindolacetic (5HIAA), ducând la rezultate fals pozitive. Determinările false pot fi eliminate prin evitarea administrării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul colectării probei de urină.

Mascarea simptomelor infecțiilor subiacente

Combogesic poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a tratamentului adecvat și, prin urmare, la agravarea rezultatului infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când Combogesic este administrat pentru ameliorarea durerii induse de infecție, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consultul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

Acidoza metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA) cauzată de acidoza piroglutamică

Au fost raportate cazuri de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA) cauzată de acidoza piroglutamică la pacienți cu boli severe, cum ar fi insuficiență renală severă și septicemie, sau la pacienți cu malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic) care au fost tratați cu paracetamol în doze terapeutice pentru o perioadă prelungită sau cu o combinație de paracetamol și flucloxacilină. Dacă se suspectează HAGMA cauzată de acidoza piroglutamică, se recomandă întreruperea imediată a tratamentului cu paracetamol și monitorizare atentă. Măsurarea valorii 5-oxoprolinei urinare poate fi utilă pentru identificarea acidozei piroglutamice ca și cauză subiacentă a HAGMA la pacienții cu factori de risc multipli.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține sucroză: pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Combogesic conține sucroză 1542,0 mg per plic. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat.

Acest medicament conține aspartam 62,5 mg per plic, echivalentul a 0,0625 g/2,5 g plic. Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Poate fi dăunător la persoanele cu fenilcetonurie (FCU), o afecțiune genetică rară, în care concentrația de fenilalanină este crescută, din cauză că organismul nu o poate elimina în mod corespunzător.

4.5 Interacțiuni cu alte produse medicamentoase și alte forme de interacțiune

Acest medicament este contraindicat pentru utilizarea concomitentă cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic în doze mai mari de 75 mg pe zi, salicilați sau cu alte medicamente anti-inflamatoare (AINS) (vezi pct. 4.3).

Au fost raportate următoarele interacțiuni ale paracetamolului cu alte medicamente:

- medicamente anticoagulante (de exemplu, warfarina) – poate fi necesară reducerea dozei dacă paracetamolul și anticoagulantele sunt utilizate concomitent pentru o perioadă prelungită de timp. În acest caz, se recomandă controlul regulat al INR-ului.
- absorbția paracetamolului este crescută de substanțe care cresc evacuarea gastrică, de exemplu, metoclopramid sau domperidonă.
- absorbția de paracetamol este scăzută de substanțe care scad evacuarea gastrică, de exemplu, propantelină, antidepresive cu proprietăți anticolinergice și analgezice narcotice.
- paracetamolul poate crește concentrațiile plasmatice de cloramfenicol.
- riscul de toxicitate indus de paracetamol poate fi crescut în cazul pacienților cărora li se administrează concomitent alte medicamente cu potențial hepatotoxic sau medicamente care induc enzimele hepatice microzomale, cum sunt alcoolul etilic și medicamentele anticonvulsivante (barbiturice, carbamazepină, fenitoină, primidonă)
- poate fi afectată excreția paracetamolului și concentrațiile plasmatice pot fi modificate atunci când se administrează concomitent cu probenecid. Trebuie luată în considerare reducerea dozei de paracetamol dacă este administrat concomitent cu probenecid.
- colestiramina reduce absorbția paracetamolului și din acest motiv nu trebuie administrată în decurs de o oră după utilizarea paracetamolului.
- a fost raportată hepatotoxicitate severă la doze terapeutice sau în caz de supradozaj moderat cu paracetamol în cazul pacienților tratați concomitent cu izoniazidă sau cu alte medicamente pentru tuberculoză, cum este rifampicina.
- a apărut hepatotoxicitate severă după utilizarea paracetamolului în cazul unui pacient tratat cu zidovudină și cotrimoxazol. Administrarea concomitentă de paracetamol și zidovudină poate induce neutropenie și hepatotoxicitate. Trebuie evitată utilizarea frecventă a paracetamolului la pacienții tratați cu zidovudină.
- pe baza unei posibile induceri a metabolizării hepatice, paracetamolul poate induce o scădere a biodisponibilității lamotriginei, cu o posibilă reducere a efectului terapeutic.
- este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat cauzată de acidoza piroglutamică, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Au fost observate următoarele interacțiuni ale ibuprofenului cu alte medicamente:

- Antihipertensive (inhibitori ai ECA, beta-blocante și antagoniști ai angiotensinei II) și diuretice: AINS pot reduce efectele acestor medicamente. La unii pacienți cu funcție renală compromisă (de exemplu, pacienți deshidratați sau pacienți vârstnici cu funcție renală compromisă), administrarea concomitentă a unui inhibitor ECA, beta-blocant sau antagonist al angiotensinei II și a agenților care inhibă ciclooxygenaza poate duce la o deteriorare suplimentară a funcției renale, inclusiv la o posibilă insuficiență renală acută, care este de obicei reversibilă. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic. Diureticele pot crește riscul de nefrotoxicitate a AINS.
- Administrarea concomitentă de ibuprofen și diuretice care economisesc potasiu poate duce la hiperkaliemie (se recomandă verificarea potasiului seric).
- Agenți antiplachetari și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) – risc crescut de sângerare gastrointestinală (vezi pct. 4.4)
- Anticoagulante, inclusiv warfarina – ibuprofenul interferează cu stabilitatea INR-ului și poate crește riscul de sângerare severă și hemoragie, uneori letale, mai ales la nivelul tractului gastro-intestinal. Ibuprofenul trebuie administrat pacienților care utilizează warfarina numai dacă este absolut necesar și aceștia trebuie să fie monitorizați cu atenție.
- Ibuprofenul poate reduce clearance-ul renal și crește concentrația plasmatică a litiului
- Ibuprofenul poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA, beta-blocanților și diureticilor și poate provoca natriureză și hiperkaliemie la pacienții aflați sub aceste tratamente
- Ibuprofenul reduce clearance-ul metotrexatului
- Ibuprofenul poate crește concentrațiile plasmatice ale glicozidelor cardiotonice
- Ibuprofenul poate crește riscul de hemoragie gastro-intestinală, în special în cazul administrării concomitente cu corticosteroizi
- Ibuprofenul poate prelungi timpul de sângerare la pacienții tratați cu zidovudină
- Ibuprofenul poate interacționa, de asemenea, cu probenecid, medicamente antidiabetice și fenitoină
- Ibuprofenul poate interacționa, de asemenea, cu tacrolimus, ciclosporină, sulfoniluree, antibiotice chinolone și inhibitori ai CYP2C9 (voriconazol, fluconazol).
- Ciclosporină: risc crescut de nefrotoxicitate.
- Antibiotice chinolone: pacienții care utilizează concomitent AINS și chinolone pot prezenta un risc crescut de a dezvolta convulsii.
- Sulfoniluree: studiile clinice au arătat interacțiuni între AINS și antidiabetice (sulfoniluree). Au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie la pacienții tratați concomitent cu sulfoniluree și ibuprofen. Se recomandă verificarea valorilor glicemiei, ca măsură de precauție în cazul administrării concomitente.
- Tacrolimus: risc posibil crescut de nefrotoxicitate atunci când AINS sunt administrate împreună cu tacrolimus.

Acid acetilsalicilic

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

Nu se recomandă utilizarea acidului acetilsalicilic în doze mici. Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul acidului acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare, atunci când sunt utilizate concomitent. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung, a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic utilizat în doze mici. Se consideră improbabilă apariția unor efecte relevante din punct de vedere clinic la administrarea ocazională de ibuprofen (vezi pct. 5.1).

Efecte asupra testelor de laborator

Paracetamolul poate interfera cu testele de laborator pentru acidul uric seric care utilizează acid fosfotungstic și cu testele pentru glicemie care utilizează glucozo-oxidază-peroxidază.

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea acestui medicament la om în timpul sarcinii. Din cauza componentei ibuprofen, Combogesic este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi mai jos).

Pentru ibuprofen

Inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Datele provenite din studii epidemiologice sugerează un risc crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei prostaglandinelor în primele stadii ale 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, incluzând cele cardiovasculare.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea Combogesic poate provoca oligohidramnios, ca rezultat al disfuncției renale fetale. Acesta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind de obicei reversibil după întreruperea administrării. În plus, au existat raportări de constricție a canalului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru de sarcină, cele mai multe dintre acestea s-au remis după întreruperea tratamentului. De aceea, Combogesic nu trebuie administrat în timpul primului și celui de-al doilea trimestru sarcină decât dacă este absolut necesar. Dacă Combogesic este utilizat de către o femeie care încearcă să rămână gravidă sau în timpul primului și celui de-al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului cât mai scurtă posibil. Trebuie să se ia în considerare monitorizarea prenatală cu privire la oligohidramnios și constricția canalului arterial după expunerea la Combogesic timp de mai multe zile începând cu săptămâna gestațională 20. Administrarea Combogesic trebuie întreruptă dacă se descoperă oligohidramnios sau constricție a canalului arterial.

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

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

mama și nou-născutul la sfârșitul sarcinii, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate apărea chiar și la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine, determinând întârzierea sau prelungirea travaliului.

Ca urmare, Combogesic este contraindicat în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi punctele 4.3 și 5.3).

Pentru paracetamol

Un volum amplu de date provenite de la gravide nu evidențiază apariția de malformații sau toxicități la făt/nou-născut. Studiile epidemiologice privind neuro-dezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate neconcludente.

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea.

Ibuprofenul și metaboliții săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern. Nu sunt cunoscute efecte dăunătoare pentru sugari.

Având în vedere dovezile de mai sus, nu este necesară întreruperea alăptării, în cazul tratamentului cu acest medicament pe termen scurt, cu doza recomandată din acest medicament.

Fertilitatea

Utilizarea medicamentului poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt în curs de investigare pentru infertilitate, trebuie luată în considerare întreruperea administrării medicamentului.

Există unele dovezi care arată că medicamentele care inhibă ciclooxygenaza/sinteza prostaglandinelor pot determina tulburări ale fertilității la femei prin efect asupra ovulației. Acest efect este reversibil după întreruperea tratamentului.

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

Reacțiile adverse, precum amețeala, somnolența, oboseala și tulburările de vedere sunt posibile după administrarea de AINS. În cazul în care pacienții sunt afectați, nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg sub formă de comprimate filmate administrate la adulți nu au indicat alte reacții adverse, diferite decât cele observate la paracetamol sau ibuprofen cu utilizare 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: a fost raportată exacerbarea inflamațiilor legate de infecții (de exemplu, apariția fasceitei necrozante), coincizând cu utilizarea AINS |
| Tulburări hematologice și limfatice | Mai puțin frecvente: scădere a hemoglobinei și a 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: alte reacții alergice, boală serică, lupus eritematos sistemic, vasculită Henoch-Schönlein, angioedem. Foarte rare: reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la tratamentul cu simpatomimetice. Cu frecvență necunoscută: șoc anafilactic. |

| | |
|---|--|
| Tulburări metabolice și de nutriție | <p>Mai puțin frecvente: ginecomastie, reacție hipoglicemică.</p> <p>Foarte rare: reacțiile adverse metabolice au inclus hipokaliemie</p> <p>Cu frecvență necunoscută: acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat</p> |
| Tulburări ale sistemului nervos | <p>Frecvente: amețeli, cefalee, nervozitate</p> <p>Mai puțin frecvente: depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă</p> <p>Rare: parestezii, halucinații, vise anormale</p> <p>Foarte rare: stimulare paradoxală, nevrită optică, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.</p> |
| Tulburări oculare | <p>Mai puțin frecvente: ambliopie (au apărut simptome precum vedere înceteșată și/sau diminuată, scotoame și/sau modificări ale vederii cromatice), dar este de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Orice pacient cu afecțiuni oculare trebuie să fie supus unui examen oftalmologic care să includă și câmpul vizual central.</p> |
| Tulburări acustice și vestibulare | <p>Frecvente: tinitus (pentru medicamentele care conțin ibuprofen)</p> <p>Foarte rare: vertij</p> |
| Tulburări cardiace | <p>Frecvente: edem, retenție de lichide; retenția de lichide răspunde, în general, prompt la întreruperea tratamentului.</p> <p>Foarte rare: palpitații; tahicardie; aritmii și alte aritmii cardiace. Hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă</p> <p>Cu frecvență necunoscută: sindrom Kounis</p> |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | <p>Mai puțin frecvente: secreții vâscoase la nivelul tractului respirator.</p> <p>Foarte rare: reactivitate respiratorie, incluzând astm bronșic, exacerbare a astmului bronșic, bronhospasm și dispnee.</p> |
| Tulburări gastro-intestinale | <p>Frecvente: dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături.</p> <p>Mai puțin frecvente: flatulență și constipație, ulcer peptic, perforație sau hemoragie gastrointestinală, cu simptome de hematemeză, melenă, uneori letale, în special la vârstnici. Stomatită ulcerativă și exacerbare a colitei ulcerative și a bolii Crohn. Gastrită. Pancreatită.</p> <p>Foarte rare: esofagită, formarea de stricturi asemănătoare diafragmei intestinale.</p> |
| Tulburări hepatobiliare | <p>Foarte rare: disfuncție hepatică, hepatită și icter. În caz de supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni hepatice.</p> |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | <p>Frecvente: erupții cutanate tranzitorii (inclusiv de tip maculopapular), prurit.</p> <p>Rare: urticarie, hiperhidroză.</p> <p>Foarte rare: alopecie. Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Reacții adverse cutanate severe, cum ar fi dermatită exfoliativă și buloasă, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică.</p> <p>Cu frecvență necunoscută: reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)</p> |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | <p>Mai puțin frecvente: retenție urinară</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Foarte rare: piurie sterilă (urină tulbure). Nefrotoxicitate în diverse forme, inclusiv nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică.</p> <p>Reacțiile adverse renale sunt cel mai adesea observate după supradozaj, după abuzul cronic (adesea cu mai multe analgezice), sau în asociere cu hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol.</p> <p>Necroza tubulară acută apare de obicei în legătură cu insuficiența hepatică, dar a fost observată ca o constatare izolată, în cazuri rare. O posibilă creștere a riscului de carcinom cu celule renale a fost asociată cu utilizarea cronică de paracetamol.</p> |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | <p>Foarte rare: fatigabilitate și stare generală de rău.</p> |
| Investigații diagnostice | <p>Frecvente: valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale gama-glutamyl transferazei și valori anormale ale funcției hepatice induse de paracetamol.</p> <p>Creștere a valorii creatininei serice și creștere a valorii ureei serice.</p> <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> |

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi) 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).

Acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat: la pacienții cu factori de risc care utilizează paracetamol au fost observate cazuri de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, cauzată de acidoza piroglutamică (vezi pct. 4.4). Acidoza piroglutamică poate apărea ca o consecință a nivelurilor scăzute de glutatation la acești pacienți.

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 la:

Agencia 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 pacienții vârstnici, la copiii mici, în caz de insuficiență hepatică sau renală, malnutriție cronică sau utilizare de inductori enzimatici sau la adulții cu greutatea mai mică de 50 kg. Simptomele de supradozaj cu paracetamol în primele 24 de ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. Afectarea hepatică poate deveni evidentă la 12-48 de ore de la ingestie. Concentrația plasmatică a paracetamolului trebuie măsurată la 4 ore sau

mai târziu după ingestie (concentrațiile anterioare nu prezintă relevanță). Pot să apară anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicații 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. Leziunile hepatice sunt posibil să apară la adulții care au luat 10 g sau mai mult de paracetamol sau la copiii care au luat 150 mg/kg de paracetamol, din cauza cantităților excesive de metabolit toxic.

Au fost observate, de asemenea, creșterea valorilor transaminazelor (ALT, AST), lactat dehidrogenazei și bilirubinei, cu un timp de protrombină prelungit (12 până la 48 de 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 rar, pierdere a conștienței. Manifestările clinice de supradozaj cu ibuprofen sunt deprimarea sistemului nervos central și a sistemului respirator.

În caz de intoxicație gravă, poate apărea acidoză metabolică.

Utilizarea prelungită de doze mai mari decât cele recomandate sau supradozajul pot duce la acidoză tubulară renală și hipokaliemie.

Tratament

Paracetamol:

Tratamentul prompt este esențial în tratamentul supradozajului cu paracetamol chiar și atunci când nu există simptome evidente, din cauza riscurilor de afectare hepatică, care apar după câteva ore sau chiar zile de întârziere. Tratamentul medical este recomandat, fără întârziere, la orice pacient care a ingerat 7,5 g sau mai mult de paracetamol în precedentele 4 ore.

Procedura de urgență:

- spitalizare imediată
- analize de sânge pentru determinarea concentrației de paracetamol din plasmă
- se poate lua în considerare și lavajul gastric
- administrarea de cărbune activat, dacă este posibil la aproximativ o oră de la ingerare
- administrarea de acetilcisteină (intravenos) ca antidot trebuie instituită cât mai rapid posibil, dacă este posibil în decurs de 8 ore de la ingestie. Acetilcisteina este cea mai eficientă atunci când este administrată în primele 8 ore de ingerare a supradozei, efectul diminuându-se progresiv între 8 și 16 ore. S-a crezut că un tratament început după mai mult de 15 ore de la supradozaj nu prezintă niciun beneficiu și ar putea agrava, eventual, riscul de encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, a fost dovedit faptul că administrarea tardivă este sigură, iar studiile la pacienții tratați în intervalul de până la 36 de ore de la ingestie, sugerează că rezultatele benefice pot fi obținute și după 15 ore. În plus, s-a demonstrat că administrarea intravenoasă de acetilcisteină la pacienții care au dezvoltat deja insuficiență hepatică fulminantă a redus morbiditatea și mortalitatea.

O doză inițială de 150 mg/kg de acetilcisteină în 200 ml glucoză 5% se administrează intravenos timp de 15 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă cu doza de 50 mg/kg în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și apoi cu doza de 100 mg/kg în 1 litru de glucoză 5% timp de 16 ore. La copii, volumul de lichide administrate intravenos trebuie modificat.

- Tratament simptomatic.

Ibuprofen:

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv și să includă menținerea permeabilității căilor respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. Lavajul gastric este recomandat numai în decurs de

60 de minute de la ingerarea unei doze care pune viața în pericol. Pe baza faptului că medicamentul este acid și se excretă în urină, teoretic este benefic să se administreze alcalinizante și să se inducă diureza. În plus față de măsurile de susținere, utilizarea orală de cărbune activat poate ajuta la reducerea absorbției și reabsorbției ibuprofenului disponibil în plicuri.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Codul ATC: N02BE51 – alte analgezice și antipiretice; paracetamol, combinații cu excepția psiholepticelor.

Mecanism de acțiune

Deși locul exact și mecanismul de acțiune analgezic al paracetamolului nu este clar definit, se pare că acesta induce analgezie prin ridicarea pragului de durere. Mecanismul potențial poate implica inhibarea căii oxidului nitric, mediată de o varietate de receptori pentru neurotransmițători, inclusiv N-metil-D-aspartat și substanța P.

Ibuprofenul este un derivat al acidului propionic cu acțiune analgezică, antiinflamatoare și antipiretică. Efectul terapeutic ca medicament antiinflamator nesteroidian rezultă din efectul său inhibitor asupra enzimei ciclooxigenază, ceea ce duce la reducerea sintezei de prostaglandine.

Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic administrat în doze mici asupra agregării plachetare, atunci când sunt administrate concomitent. Unele studii de farmacodinamică evidențiază faptul că, atunci când s-a utilizat o doză unică de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte de sau în decurs de 30 de minute după administrarea de acid acetilsalicilic cu eliberare imediată (81 mg), s-a constatat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării trombocitelor. Deși există incertitudini privind extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca administrarea regulată, pe termen lung a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic administrat în doze mici. Niciun efect clinic nu este considerat relevant pentru utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 4.5).

Se consideră că mecanismul exact de acțiune al ibuprofenului este prin inhibarea periferică a ciclooxigenazelor și inhibarea ulterioară a sintezei prostaglandinelor.

Studii clinice

La adulți au fost efectuate studii randomizate, dublu-orb, cu administrare de comprimate, folosind modelul de durere dentară acută și durere post-operatorie. Un studiu clinic a demonstrat că atunci când este administrată în doze similare, pulberea pentru soluție orală este bioechivalentă cu dozele comparabile din forma farmaceutică de comprimate filmate cu administrare orală, cu doză fixă, în ceea ce privește rata și gradul de absorbție (ASC).

Studiile au arătat că:

- De-a lungul celor 48 de ore, Combogesic paracetamol/ ibuprofen 500 mg/150 mg sub formă de 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 ($p < 0,05$).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

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

În studiile clinice care au comparat absorbția formei farmaceutice de pulbere pentru soluție orală în plic, care se dizolvă formând o băutură caldă, cu forma farmaceutică de comprimate cu doză fixă echivalente, forma farmaceutică de pulbere pentru soluție orală în plic determină o concentrație plasmatică maximă mai mare de paracetamol și ibuprofen, atunci când este administrată în timpul repausului alimentar. Expunerea totală la ambele medicamente este bioechivalentă cu forma farmaceutică de comprimat.

Rata de absorbție, atât a paracetamolului, cât și a ibuprofenului, din medicamentul cu combinație fixă este ușor întârziată ca urmare a administrării după masă.

Distribuția

Ca orice medicament care conține paracetamol, acesta este distribuit în majoritatea țesuturilor corpului. Ibuprofenul se leagă în proporție mare (90-99%) de proteinele plasmatic.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat intens în ficat și excretat în urină, în principal ca glucuroconjugat inactiv și sulfat-conjugat. Mai puțin de 5% este excretat sub formă nemodificată. Metaboliții paracetamolului includ un hidroxilat intermediar minor, care are activitate hepatotoxică. Acest intermediar activ este detoxificat prin conjugare cu glutatation, cu toate acestea, se poate acumula în caz de supradoză cu paracetamol și, dacă este lăsat netratat, are potențialul de a provoca leziuni hepatice severe și chiar ireversibile.

Paracetamolul este metabolizat diferit de prematuri, nou-născuți și copii mici, comparativ cu adulții, conjugatul sulfat fiind cel mai predominant.

Ibuprofenul este metabolizat în ficat în proporție mare la compuși inactivi, în principal prin glucuroconjugare.

Căile metabolice ale paracetamolului și ibuprofenului sunt distincte și nu trebuie să existe interacțiuni medicamentoase în cazul în care metabolizarea unuia afectează metabolizarea celuilalt. Un studiu oficial, utilizând enzime hepatice umane, conceput pentru a investiga o astfel de posibilitate, nu a reușit să găsească nicio interacțiune medicamentoasă potențială în ceea ce privește căile metabolice.

Într-un alt studiu, efectul ibuprofenului asupra metabolizării oxidative a paracetamolului a fost evaluat la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Rezultatele studiului au indicat că ibuprofenul nu a modificat cantitatea de paracetamol supusă metabolizării oxidative, deoarece cantitatea de paracetamol și a metaboliților acestuia (glutatation-, mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similar, atunci când s-au administrat separat, ca paracetamol sau în cazul administrării în combinație cu ibuprofen (cum ar fi Combogesic). Acest studiu clarifică orice risc hepatic adăugat de metabolitul hepatotoxic, NAPQI, al paracetamolului, dacă se administrează în combinație cu ibuprofen.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază de la aproximativ 1 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.

Relație farmacocinetică

Un studiu specific realizat pentru investigarea posibilelor efecte ale paracetamolului asupra clearance-ului plasmatic al ibuprofenului și vice-versa nu a identificat interacțiuni medicamentoase.

5.3 Date preclinice de siguranță

Profilul de siguranță toxicologic al ibuprofenului și paracetamolului a fost stabilit în experimente la animale.

Ibuprofen

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofen s-a manifestat în principal ca leziuni și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au furnizat dovezi clinice relevante ale unui potențial mutagen al ibuprofenului. În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofen. Ibuprofenul a determinat inhibiția ovulației la iepure, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile experimentale au indicat faptul că ibuprofenul traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, a fost observată o incidență crescută a malformațiilor (defecte septale ventriculare).

Paracetamol

În doze hepatotoxice, paracetamolul a avut potențial genotoxic și carcinogen (tumori hepatice și vezicale) la șoarece și șobolan. Cu toate acestea, se consideră că această activitate genotoxică și carcinogenă este legată de modificările metabolizării paracetamolului în condițiile administrării de doze/concentrații mari și nu reprezintă un risc pentru utilizarea clinică.

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Nu există date preclinice noi relevante în plus față de datele deja prezentate în acest Rezumat al Caracteristicilor Produsului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Aspartam (E 951)
Extract de turmeric 95%
Aromă de lămâie
Citrăt de sodiu
Sucroză

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Combogesic este disponibil în cutii de carton conținând 10, 16 sau 20 de plicuri, care sunt închise prin termosigilarea a două folii multistrat.

Ambalajul primar este format din plic (hârtie, aluminiu, polietilenă).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

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

Combogesic trebuie administrat prin dizolvarea conținutului plicului într-un pahar cu apă fierbinte. Combogesic formează o soluție galbenă după dizolvare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16392/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2026.