

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg parasetamolia ja ibuprofeeninatriumdihydraattia määrän, joka vastaa 3 mg:aa ibuprofeenia.

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 1 000 mg parasetamolia ja ibuprofeeninatriumdihydraattia määrän, joka vastaa 300 mg:aa ibuprofeenia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

35 mg natriumia 100 ml:ssa (0,35 mg/ml).

1,52 mmol natriumia 100 ml:ssa (0,0152 mmol/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, ja jonka pH on 6,3–7,3 ja osmolaalisuus 285–320 mOsmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Comboval on tarkoitettu aikuisille akuutin, keskivaikean kivun lyhytkestoiseen ja oireenmukaiseen hoitoon, kun lääkkeen antamista laskimoon pidetään kliinisesti tarpeellisenä ja/tai kun muiden antoreittien käyttäminen ei ole mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoon annettavaksi ja lyhytkestoiseen, enintään kaksi vuorokautta kestävään hoitoon.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden saamiseksi hallintaan (ks. kohta 4.4).

Aikuiset (paino > 50 kg)

Anna yksi injektiopullo (100 ml) 15 minuuttia kestäväenä infuusiona 6 tunnin välein tarpeen mukaan.

Älä ylitä neljän injektiopullon (400 ml) kokonaisvuorokausiannosta, joka vastaa 4 000 mg:aa (4 g:aa) parasetamolia ja 1 200 mg:aa ibuprofeenia.

Aikuiset (paino ≤ 50 kg)

Enintään 50 kg painavien aikuisten annos määritetään painon perusteella, ja annostus on 1,5 ml/kg (15 mg/kg parasetamolia + 4,5 mg/kg ibuprofeenia). Lääke annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona 6 tunnin välein tarpeen mukaan. Suurin sallittu kerta-annos on siis 75 ml (injektiopulloon jäljelle jäänyt lääke on hävitettävä) ja kokonaisvuorokausiannos 3 000 mg (3 g) parasetamolia ja 900 mg ibuprofeenia.

Pediatriset potilaat

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista alle 18 vuoden ikäisille potilaille (ks. kohta 4.3).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annos on valittava varovasti ja yleensä aluksi annosalueen pienemmästä päästä, sillä iäkkäillä esiintyy yleisemmin maksan, munuaisten ja sydämen vajaatoimintaa ja samanaikaisia sairauksia ja heillä on yleisemmin muita samanaikaisia lääkityksiä.

Iäkkäillä potilailla on kohonnut riski saada vakavia seurauksia haittavaikutuksista. Jos tulehduskipulääkkeen (NSAID) käytön katsotaan olevan välttämätöntä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan. Hoito on arvioitava uudelleen säännöllisesti ja keskeytettävä, jos hyötyä ei saavuteta tai potilaalla ilmenee yliherkkyyttä. Potilasta on seurattava säännöllisesti tulehduskipulääkkeiden käytön aikana ruoansulatuskanavan verenvuodon varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Ibuprofeenin annostuksen suhteen on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Annostus on arvioitava yksilöllisesti. Aloitusannosta on pienennettävä, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoitoa jatkettava lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden saamiseksi hallintaan. Munuaisten toimintaa on seurattava (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Parasetamolin käyttäminen suositeltua suurempina annoksina voi johtaa maksatoksisuuteen ja jopa maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. Jos potilaalla on muita maksatoksisuudelle altistavia riskitekijöitä, kuten hepatosellulaarinen vajaatoiminta, krooninen alkoholismi, krooninen aliravitsemus (pienet maksan glutationivarastot) tai nestehukka, kokonaisannosta 3 000 mg (3 g) parasetamolia vuorokaudessa ei saa ylittää.

Tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Jos potilaalla ilmenee maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita ja/tai merkkejä tai maksa-arvojen poikkeavuuksia, hänet on tutkittava hoidon aikana kehittyneen, vaikea-asteisemman maksareaktion varalta ja hoito on lopetettava. Jos potilaalla ilmenee maksasairauteen sopivia klinisiä merkkejä ja oireita tai systeemisiä oireita (esim. eosinofiliaa, ihottumaa), hoito on lopetettava.

Antotapa

Tämä lääkevalmiste annetaan 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Kuten kaikkien lasisissa injektiopulloissa toimitettavien infuusionesteiden kohdalla, on syytä muistaa, että potilasta on seurattava huolellisesti varsinkin infuusion lopussa antoreitistä riippumatta. Tällä infuusion lopussa toteutettavalla seurannalla pyritään estämään ilmaembolian kehittyminen, ja se koskee erityisesti sentraalisen reitin kautta annettuja infuusioita.

4.3 Vasta-aiheet

Tämän valmisteen käyttö on vasta-aiheista:

- potilaille, joilla on yliherkkyys parasetamolille, ibuprofeenille, muille tulehduskipulääkkeille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka IV)
- potilaille, joilla on aktiivinen alkoholismi, sillä jatkuva liiallinen alkoholin käyttö voi altistaa potilaan maksatoksisuudelle (valmisteen sisältämän parasetamolin takia)
- potilaille, jotka ovat saaneet astmakohtauksen, nokkosihottumaa tai allergistyyppisiä reaktioita asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden ottamisen jälkeen

- potilaille, joilla on aiemmin ollut tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvä ruoansulatuskanavan verenvuoto tai perforaatio
- potilaille, joilla on aktiivinen uusiutunut peptinen haava/verenvuoto, tai joilla on aiemmin ollut sellainen (ainakin kaksi vahvistettua erillistä haava- tai verenvuototapahtumaa)
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
- potilaille, joilla on aivoverenvuoto tai muu aktiivinen verenvuoto
- potilaille, joilla on veren hyytymishäiriöitä ja sairauksia, joihin liittyy suurentunut verenvuototaipumus
- potilaille, joilla on vaikea nestehukka (joka johtuu oksentelusta, ripulista tai riittämättömästä nesteytyksestä)
- viimeisen raskauskolmanneksen aikana (ks. kohta 4.6)
- alle 18-vuotiaille potilaille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä pienintä tehokasta annosta lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden saamiseksi hallintaan. Tämä lääke on tarkoitettu lyhytaikaiseen käyttöön, eikä sen käyttämistä yli 2 vuorokauden ajan suositella.

Tämän lääkevalmisteen ja muiden tulehduskipulääkkeiden, kuten syklo-oksigenaasi-2:n selektiivisten estäjien, samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Yliannostuksen riskin välttämiseksi

- tarkista, etteivät muut samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet sisällä parasetamolia tai tulehduskipulääkkeitä
- älä ylitä suositeltuja enimmäisannoksia (ks. kohta 4.2).

Tromboottiset sydän- ja verisuonitapahtumat

Kliinisten tutkimusten mukaan erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2 400 mg/vrk) käyttöön voi liittyä hieman suurentunut valtimotromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Epidemiologiset tutkimukset eivät yleisesti ottaen viittaa siihen, että pieninä annoksina käytettyyn ibuprofeeniin (esim. 1 200 mg/vrk) liittyy valtimotromboottisten tapahtumien riskin suurenemista.

Jos potilaalla on hoitamaton kohonnut verenpaine, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (NYHA II–III), todettu iskeeminen sydänsairaus tai ääreisverisuonten ja/tai aivoverisuonten sairaus, ibuprofeenin käyttöä hoidossa on harkittava huolellisesti ja suuria annoksia (2 400 mg/vrk) on vältettävä.

Samoin on harkittava huolellisesti pitkäkestoisen hoidon aloittamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä (esim. korkea verenpaine, hyperlipidemia, diabetes mellitus ja tupakointi), etenkin jos hoito edellyttää suuria ibuprofeeniannoksia (2 400 mg/vrk).

Maksan vajaatoiminta

Suosittelua suurempien parasetamoliannosten käyttö voi johtaa maksatoksisuuteen ja jopa maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan. Lisäksi maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti pitkäkestoista ibuprofeeni- tai parasetamolihoitoa saavilla potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta tai joilla on aiemmin ollut jokin maksasairaus, sillä ibuprofeenin on raportoitu vaikuttavan vähäisessä määrin ja ohimenevästi maksaentsyymeihin. Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilaalla ilmenee maksan toiminnan huononemisen merkkejä. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Ibuprofeenin ja muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu vaikeita maksareaktioita, kuten keltaisuutta ja kuolemaan johtaneita maksatulehduksia, vaikka ne ovatkin olleet harvinaisia. Jos maksakokeiden tuloksissa havaitaan jatkuvasti poikkeavuutta, testitulokset huononevat, kehittyy maksasairauteen viittaavia kliinisiä merkkejä ja oireita tai systeemisiä ilmentymiä (esim. eosinofiliaa, ihottumaa jne.), ibuprofeenin käyttö on lopetettava. Molempien

vaikuttavien aineiden, erityisesti parasetamolin, on raportoitu aiheuttavan maksatoksisuutta ja jopa maksan vajaatoimintaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Parasetamolia voidaan käyttää kroonista munuaistautia sairastaville potilaille ilman annostuksen muuttamista. Keskvaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla parasetamolin aiheuttaman toksisuuden riski on äärimmäisen pieni. Tämän valmisteen sisältämän ibuprofeenin vuoksi hoidon aloittaminen nestehukasta kärsiville potilaille vaatii kuitenkin varovaisuutta. Ibuprofeenin kaksi tärkeintä metaboliittia erittyvät pääasiassa virtsaan, ja munuaistoiminnan heikentyminen voi johtaa niiden kertymiseen. Tämän merkitystä ei tunneta. Tulehduskipulääkkeiden on raportoitu aiheuttavan munuaistoksisuuden eri muotoja: interstitiaalista nefriittia, nefriittistä oireyhtymää ja munuaisten vajaatoimintaa. Ibuprofeenin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta on yleensä korjaantuvaa. Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on munuaisten, sydämen tai maksan vajaatoiminta tai jotka käyttävät diureetteja tai ACE:n estäjiä, sekä iäkkäillä potilailla, koska tulehduskipulääkkeiden käyttö voi heikentää munuaistoimintaa. Näiden potilaiden annos on pidettävä mahdollisimman pienenä, ja munuaistoimintaa on seurattava. Hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

ACE:n estäjien tai angiotensiinireseptorin salpaajien, tulehduskipulääkkeiden ja tiatsididiureettien samanaikainen käyttö

ACE:n estäjälääkkeen (ACE:n estäjän tai angiotensiinireseptorin salpaajan), tulehduskipulääkkeen (NSAID-lääkkeen tai COX-2:n estäjän) ja tiatsididiureetin samanaikainen käyttö suurentaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä. Tämä koskee myös kiinteän yhdistelmän valmisteita, jotka sisältävät useampaan kuin yhteen lääkeryhmään kuuluvia lääkkeitä. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö vaatii seerumin kreatiniiniarvon tihennettyä seurantaa etenkin yhdistelmähoidon alussa. Näihin kolmeen lääkeryhmään kuuluvien lääkkeiden yhteiskäyttö vaatii varovaisuutta etenkin iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät

Annos on pidettävä mahdollisimman pienenä ja hoitoa jatkettava lyhyimmän mahdollisen ajan, joka tarvitaan oireiden saamiseksi hallintaan. Ibuprofeenin käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä yli 65-vuotiaiden ei tulisi käyttää sitä ilman, että muiden sairauksien ja samanaikaisten lääkitysten vaikutukset on arvioitu, koska tähän liittyy haittavaikutusten, etenkin sydämen vajaatoiminnan, ruoansulatuskanavan haavaumien ja munuaisten vajaatoiminnan riskin suureneminen.

Hematologiset vaikutukset

Veren dyskrasiaa on raportoitu harvoin. Pitkäkestoista ibuprofeenihoitoa saavien potilaiden veriarvoja on seurattava säännöllisesti.

Anafylaktoidiset reaktiot

Tavanomaisen laskimonsisäiseen infuusioon liittyvän käytännön mukaisesti suositellaan tarkkaa potilaan seurantaa, etenkin infuusion alussa, vaikuttavan aineen tai apuaineiden aiheuttaman anafylaktisen reaktion havaitsemiseksi.

Vaikeita akuutteja yliherkkyysoireita (esim. anafylaktista sokkia) on todettu hyvin harvoin. Hoito pitää lopettaa ja oireenmukainen hoito aloittaa välittömästi ensimmäisten yliherkkyysoireiden ilmaannuttua tämän lääkevalmisteen antamisen jälkeen. Asiantuntevan hoitohenkilöstön pitää aloittaa lääketieteellisesti tarpeelliset, oireenmukaiset toimenpiteet.

Hyytymishäiriöt

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin ibuprofeeni voi estää trombosyyttien aggregaatiota. Ibuprofeenin on osoitettu pidentävän vuotoaika (kuitenkin normaalin rajoissa) terveillä henkilöillä. Tämä vuotoajan pidentyminen saattaa voimistua potilailla, joilla on taustalla jokin hemostaattinen häiriö, joten ibuprofeenia sisältäviä valmisteita on käytettävä varoen potilaille, joilla on sisäsyntyisiä hyytymishäiriöitä tai jotka saavat antikoagulanttihoitoa. Potilaita, joilla on hyytymishäiriöitä, ja leikkauspotilaita on seurattava. Potilaan erityisen tarkka lääketieteellinen seuranta on tarpeen heti suuren leikkauksen jälkeen.

Ruoansulatuskanavan tapahtumat

Kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytössä on todettu ruoansulatuskanavan verenvuotoja, haavaumia tai perforaatioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Näitä tapahtumia voi esiintyä milloin tahansa hoidon aikana riippumatta ennakoivista oireista tai aiemmin ilmenneistä vakavista ruoansulatuskanavan tapahtumista.

Ruoansulatuskanavan verenvuodon, haavauman tai perforaation riski suurenee tulehduskipulääkeannoksen suurentuessa ja on suurempi potilailla, joilla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavan haavauma, etenkin jos siihen on liittynyt komplikaationa verenvuoto tai perforaatio (ks. kohta 4.3) sekä iäkkäillä potilailla. Näille potilaille hoito on aloitettava pienimmällä saatavissa olevalla lääkannoksella.

On myös harkittava suojaavien lääkkeiden (esim. misoprostolin tai protonipumpun estäjien) määräämistä näille potilaille, kuten myös potilaille, jotka tarvitsevat samanaikaisesti pieniannoksista asetyylisalisyylihappolääkitystä tai muuta lääkitystä, joka voi suurentaa ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittojen riskiä (ks. alla ja kohta 4.5). Jos potilaalla on ollut aiemmin ruoansulatuskanavaan kohdistuneita haittavaikutuksia ja varsinkin, jos kyseessä on iäkäs potilas, hänen tulee ilmoittaa kaikista epätavallisista vatsaoireista (erityisesti ruoansulatuskanavan verenvuodosta) etenkin hoidon alkuvaiheessa.

Varovaisuutta tulee suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat suurentaa haavauman tai verenvuodon riskiä, kuten suun kautta otettavia kortikosteroideja, antikoagulantteja (kuten varfariinia), selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä ja trombosyyttien aggregaatiota estäviä lääkkeitä (kuten asetyylisalisyylihappoa) (ks. kohta 4.5).

Koska tämä lääkevalmiste sisältää ibuprofeenia, sitä on annettava varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut jokin ruoansulatuskanavan sairaus (haavainen paksusuolitulehdus, Crohnin tauti), sekä porfyriaa sairastaville potilaille.

Tulehduskipulääkkeet aiheuttavat herkemmin haittavaikutuksia iäkkäille potilaille. Tämä koskee etenkin ruoansulatuskanavan verenvuotoja tai perforaatioita, jotka saattavat olla kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.2).

Tämän valmisteen käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee mitä tahansa ruoansulatuskanavan verenvuotoon tai haavaumaan viittaavia merkkejä.

Hypertensio

Tulehduskipulääkkeet voivat aiheuttaa hypertensiota tai pahentaa olemassa olevaa hypertensiota, ja verenpainetta alentavien lääkkeiden käyttäminen samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa voi heikentää vastetta verenpainelääkkeille. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä tulehduskipulääkkeitä potilaille, joilla on korkea verenpaine. Verenpainetta on seurattava huolellisesti tulehduskipulääkityksen aloitusvaiheessa ja säännöllisesti sen jälkeen.

Sydämen vajaatoiminta

Joillakin tulehduskipulääkkeistä käytävillä potilailla on todettu nesteen kertymistä elimistöön ja turvotusta. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, jotka kärsivät nesteen kertymisestä tai sydämen vajaatoiminnasta.

Vaikeat ihoreaktiot

Tulehduskipulääkkeet voivat hyvin harvoin aiheuttaa vakavia ihoon kohdistuvia haittatapahtumia, joita voivat olla esimerkiksi eksfoliatiivinen dermatiitti, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS). Nämä haittatapahtumat voivat olla kuolemaan johtavia, ja ne voivat kehittyä ilman ennako-oireita. Ibuprofeenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Näiden reaktioiden riski näyttäisi olevan suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa. Useimmissa tapauksissa reaktio ilmaantuu ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Potilaille on kerrottava vakavien ihoreaktioiden merkeistä ja oireista, ja heitä on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin heti, jos heillä ilmenee ihottumaa tai mitä tahansa muita merkkejä yliherkkyydestä.

Vesirokko voi poikkeustapauksissa aiheuttaa vakavia ihoon ja pehmytkudoksiin liittyviä tulehduksellisia komplikaatioita. Mahdollisuutta, että tulehduskipulääkkeet edistävät osaltaan näiden tulehdusten pahenemista, ei voida toistaiseksi sulkea pois. Tämän lääkevalmisteen käyttöä tulisikin välttää, jos potilaalla on vesirokko.

Olemassa oleva astma

Ibuprofeenia sisältäviä valmisteita ei saa antaa potilaille, joilla on asetyylisalisyylihapolle herkkä astma, ja niitä on käytettävä varoen astmaa sairastaville potilaille.

Silmävaikutukset

Silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä. Jos potilaalle kehittyy näköhäiriöitä ibuprofeenia sisältävien valmisteiden käytön aikana, hänelle on tehtävä silmätutkimus.

Aseptinen meningiitti

Aseptista meningiittiä on raportoitu ibuprofeenia sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä vain harvoin, yleensä (mutta ei aina) potilailla, joilla on systeeminen lupus erythematosus (SLE) tai jokin muu sidekudossairaus.

Mahdolliset vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Parasetamoli ei vaikuta laboratoriotutkimusten tuloksiin käytettäessä nykyaikaisia analyttisiä järjestelmiä. Häiriövaikutuksia voi kuitenkin esiintyä joitakin tiettyjä menetelmiä käytettäessä, kuten jäljempänä on kuvattu:

Virtsan- ja verikokeet

Terapeuttisina annoksina käytetty parasetamoli voi häiritä 5-hydroksi-indolietikkahapon (5-HIAA) määrittystä ja aiheuttaa vääriä positiivisia tuloksia. Väärien tulosten välttämiseksi parasetamolialla ei pidä ottaa useaan tuntiin ennen virtsanäytteen ottamista eikä sen ottamisen aikana.

Parasetamoli saattaa vaikuttaa fosfovolframihapolla tehtävän virtsahappokokeen tuloksiin.

Parasetamoli saattaa vaikuttaa glukoosioksidaasi-peroksidaasimenetelmällä tehtävän verensokerikokeen tuloksiin.

Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen

Tämä lääkevalmiste voi peittää infektion oireet, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä puolestaan voi pahentaa infektion seurauksia. Näin on todettu tapahtuvan bakteeriperäisen avohoitokeuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Infektion seuranta suositellaan, jos Comboval -valmistetta käytetään infektioon liittyvän kivun lievittämiseen. Jos hoito tapahtuu muualla kuin sairaalaolosuhteissa, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet pitkittyvät tai pahenevat.

Kipulääkkeiden pitkäkestoinen käyttö

Kipulääkkeiden pitkäkestoisen käytön yhteydessä voi esiintyä päänsärkyä, jota ei saa hoitaa lääkemannosta suurentamalla.

Erityiset varotoimet

Syklo-oksigenaasin/prostaglandiinin synteesiä estävien lääkkeiden osalta on olemassa jonkin verran näyttöä siitä, että ne saattavat heikentää naisten hedelmällisyyttä ovulaatioon kohdistuvan vaikutuksensa vuoksi. Vaikutus korjaantuu lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen.

Ibuprofeenia saa käyttää vain hyvin huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen potilaille, joilla on synnynnäinen porfyriinimetabolian häiriö (esim. akuutti intermittoiva porfyria).

Alkoholin samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi lisätä vaikuttavaan aineeseen liittyviä haittavaikutuksia, etenkin ruoansulatuskanavaan ja keskushermostoon kohdistuvia haittoja.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on tiettyjä tiloja, jotka voivat pahentua:

- Potilaat, jotka ovat allergisia muille aineille, koska heillä on suurentunut yliherkkyysoireiden riski myös tätä lääkevalmistetta käytettäessä.
- Potilaat, joilla on heinänuha, nenäpolyyppijä tai krooninen ahtauttava hengitystiesairaus, koska heillä on suurentunut allergisten reaktioiden riski. Ne voivat ilmetä astmakohtauksina (ns. kipulääkeastma), Quincken edeemana tai nokkosihottumana.

Pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa suuren anionivajeen aiheuttamaa metabolista asidoosia (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) on raportoitu potilailla, joilla on vaikea sairaus, kuten vaikea munuaisten vajaatoiminta ja sepsis tai potilailla, jotka ovat aliravittuja tai, joilla on muita syitä glutationin puutteelle (esim. krooninen alkoholismi), ja joita on hoidettu pitkään parasetamolin terapeuttisella annoksella tai parasetamolin ja flukloksasilliinin yhdistelmällä. Jos epäillään pyroglutamiiniasidoosista johtuvaa HAGMA:aa, suositellaan parasetamolin käytön pikaista lopettamista ja potilaan tiivistä seuranta. Virtsan 5-oksoproliinin mittauksista voi olla hyötyä pyroglutamiiniasidoosin tunnistamisessa HAGMA:n taustalla olevaksi syyksi potilailla, joilla on useita riskitekijöitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää 35,06 mg natriumia per 100 ml:n injektioampulli, joka vastaa 1,75 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden parasetamolia, ibuprofeenia, asetyylisalisyylihappoa tai salisylaatteja sisältävien lääkevalmisteiden tai muiden tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa ilman lääkärin määräystä.

Ibuprofeeni:

Muiden ibuprofeenia sisältävien valmisteiden tavoin Comboval -valmisteen käyttöä yhdessä seuraavien aineiden kanssa tulee välttää:

- *Dikumaroliryhmä:* Tulehduskipulääkkeet saattavat voimistaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutusta. Kokeellisten tutkimusten perusteella ibuprofeeni voimistaa varfariinin vaikutusta vuotoaikaan. Tulehduskipulääkkeet ja dikumaroliryhmän lääkkeet metaboloituvat saman CYP2C9-entsyymin vaikutuksesta.
- *Verihiutaleiden estäjät:* Tulehduskipulääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti verihäiriöiden estäjien, kuten tiklopidiinin, kanssa verihäiriöiden toimintaan kohdistuvan additiivisen estovaikutuksen takia (ks. alla).
- *Metotreksaatti:* Tulehduskipulääkkeet estävät metotreksaatin tubulaarista erittymistä, ja tietyt metaboliset yhteisvaikutukset voivat pienentää metotreksaatin puhdistumaa. Yhteisvaikutusten riski tulehduskipulääkkeiden ja metotreksaatin kanssa on otettava huomioon myös pieniä metotreksaattiannoksia käytettäessä, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Munuaisten toimintaa on seurattava samanaikaisen käytön aikana. Varovaisuutta on noudatettava, jos sekä tulehduskipulääkettä että metotreksaattia annetaan 24 tunnin kuluessa, sillä metotreksaatin pitoisuus plasmassa voi silloin nousta ja aiheuttaa toksisuuden lisääntymistä. Siksi tilanteissa, joissa potilas saa suuria metotreksaattiannoksia, tulehduskipulääkkeiden määräämistä on aina pyrittävä välttämään.
- *Asetyylisalisyylihapo:* Ibuprofeenin ja asetyylisalisyylihapon samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella, sillä se saattaa lisätä haittavaikutuksia. Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyylisalisyylihapoannoksen vaikutuksen trombosyyttien aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että säännöllinen pitkäaikainen ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää pienen asetyylisalisyylihapoannoksen sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.1).

- *Litium*: Ibuprofeeni vähentää litiumin munuaispuhdistumaa, ja tämän seurauksena litiumin pitoisuudet seerumissa voivat nousta. Tämän yhdistelmän käyttöä tulee välttää, paitsi jos seerumin litiumpitoisuus voidaan tarkistaa usein ja litiumin annosta voidaan tarvittaessa pienentää.
- *Sydänglykosidit*: Tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa sydämen vajaatoimintaa, alentaa glomerulusten suodatusnopeutta ja suurentaa sydämglykosidien (esim. digoksiinin) pitoisuuksia plasmassa.
- *Mifepristoni*: Tulehduskipulääkkeet (NSAID), kuten asetyylisalisyylihapo, voivat teoriassa heikentää mifepristonin tehoa prostaglandiineja estävien ominaisuuksiensa takia. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että tulehduskipulääkkeiden antaminen samana päivänä prostaglandiinien kanssa ei vaikuta haitallisesti mifepristonin tai prostaglandiinien vaikutuksiin kohdunkaulan kypsyymiseen tai kohdun supistuvuuteen, eikä se heikennä lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.
- *ACE:n estäjät ja angiotensiini II -salpaajat*: Akuutin, yleensä palautuvan, munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (esim. nestehukasta kärsivät ja/tai iäkkäät potilaat), jos ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -salpaajia annetaan samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden, kuten selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n estäjien, kanssa. Siksi tällaisia yhdistelmiä pitää antaa varoen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, etenkin iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava, ja munuaistoiminnan tarkistamista on harkittava yhdistelmähoidon alussa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana (ks. kohta 4.4).
- *Beetasalpaajat*: Tulehduskipulääkkeet estävät beeta-adrenergistä reseptoria salpaavien lääkkeiden antihypertensiivisen vaikutuksen.
- *Sulfonyyliureat*: Sulfonyyliureaalääkitystä ja ibuprofeenia saavilla potilailla on raportoitu harvoin hypoglykemiaa.
- *Tsidovudiini*: On näyttöä siitä, että hemartroosin ja hematoomien riski on suurentunut HIV-positiivisilla hemofiliapotilailla, jotka saavat samanaikaisesti tsidovudiini- ja ibuprofeenihoitoa.
- *Kinoloniaantibiootit*: Tulehduskipulääkkeet voivat eläinkokeista saatujen tietojen perusteella suurentaa kinoloniaantibioottien käyttöön liittyvää kouristusriskiä. Potilailla, jotka käyttävät tulehduskipulääkkeitä ja kinoloneja, voi olla suurentunut riski saada kouristuksia.
- *Tiatsidit, tiatsidien kaltaiset valmisteet ja loop-diureetit*: Tulehduskipulääkkeet voivat kumota furosemidin ja bumetanidin diureettisen vaikutuksen mahdollisesti prostaglandiinisynteesin eston kautta. Ne voivat kumota myös tiatsidien antihypertensiivisen vaikutuksen.
- *Kaliumia säästävät diureetit*: Samanaikainen käyttö voi johtaa hyperkalemiaan.
- *Aminoglykosidit*: Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää aminoglykosidien erittymistä.
- *Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI)*: Sekä SSRI-lääkkeet että tulehduskipulääkkeet suurentavat verenvuotojen riskiä, esim. ruoansulatuskanavassa. Yhdistelmähoito suurentaa tätä riskiä. Mekanismi saattaa mahdollisesti liittyä verihituleiden serotoniinin oton vähenemiseen (ks. kohta 4.4).
- *Siklosporiini*: Tulehduskipulääkkeiden ja siklosporiinin samanaikaisen annon on arveltu voivan suurentaa munuaistoksisuuden riskiä munuaisten prostasykliinisynteesin vähenemisen takia. Siksi munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti yhdistelmähoidon aikana.
- *Kaptopriili*: Kokeellisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni kumoo kaptopriilin vaikutuksen natriumin erittymiseen.
- *Takrolimuusi*: Tulehduskipulääkkeiden ja takrolimuusin samanaikaisen annon on arveltu voivan suurentaa munuaistoksisuuden riskiä munuaisten prostasykliinisynteesin vähenemisen takia. Siksi munuaisten toimintaa tulee seurata huolellisesti yhdistelmähoidon aikana.
- *Kortikosteroidit*: Samanaikainen hoito suurentaa ruoansulatuskanavan haavaumien tai verenvuotojen riskiä.
- *CYP2C9:n estäjät*: Ibuprofeenin ja CYP2C9:n estäjien samanaikainen anto voi lisätä altistusta ibuprofeenille (CYP2C9:n substraatti). Tutkimuksessa vorikonatsoli ja flukonatsoli (CYP2C9:n estäjiä) suurensivat altistusta S(+)-ibuprofeenille noin 80–100 %. Ibuprofeeniannoksen pienentämistä pitää harkita annettaessa sitä samanaikaisesti voimakkaiden CYP2C9:n estäjien kanssa, etenkin jos ibuprofeenia annetaan suurina annoksina joko vorikonatsolin tai flukonatsolin kanssa.
- *Fenytoiini*: Fenytoiinin pitoisuudet plasmassa voivat suurentua samanaikaisen ibuprofeenihoitoon aikana, ja siten toksisuuden riski voi suurentua.

- *Probenesidi ja sulfiinipyratsoni*: Probenesidia tai sulfiinipyratsonia sisältävät lääkevalmisteet voivat hidastaa ibuprofeenin erittymistä.
- *Yrttiuutteet*: Neidonhiuspuu (*Ginkgo biloba*) voi suurentaa tulehduskipulääkkeisiin liittyvää verenvuotoriskiä.

Parasetamoli:

- Probenesidi estää parasetamolin sitoutumisen glukuronihappoon ja pienentää parasetamolin puhdistumaa noin 2-kertaisesti. Parasetamoliannosta on pienennettävä, jos potilas saa samanaikaisesti myös probenesidiä.
- Farmakokineettisissä tutkimuksissa entsyymejä indusoivat lääkkeet, kuten tietyt epilepsialääkkeet (fentyoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini), pienensivät parasetamolin AUC-arvon plasmassa noin 60 %:iin. Myös muut aineet, joilla on entsyymejä indusioivia ominaisuuksia (kuten rifampisiini, *Hypericum*), saattavat pienentää parasetamolin pitoisuuksia. Lisäksi maksavaurion riski käytettäessä suurinta suositeltua parasetamoliannosta on todennäköisesti suurempi potilailla, jotka käyttävät entsyymejä indusioivia lääkkeitä.
- Tsidovudiini saattaa vaikuttaa parasetamolin metaboliaan ja päinvastoin, mikä saattaa lisätä molempien lääkkeiden toksisuutta.
- Antikoagulanttien (varfariinin) annostusta on ehkä pienennettävä, jos parasetamolia ja antikoagulantteja käytetään pitkäaikaisesti.
- Vaiketta maksatoksisuutta terapeuttisten parasetamoliannosten tai kohtalaisen parasetamolin yliannostuksen yhteydessä on raportoitu potilailla, jotka saivat isoniatsidia tuberkuloosin hoitoon joko yksin tai yhdessä muiden tuberkuloosilääkkeiden kanssa.
- Parasetamoli saattaa vaikuttaa kloramfenikolin farmakokinetiikkaan. Plasman kloramfenikolipitoisuuksien seuranta suositellaan, jos potilas saa kloramfenikoli-injektiohoidon yhteydessä parasetamolia.
- Etyylialkoholi voimistaa parasetamolin toksisuutta mahdollisesti indusoimalla maksatoksisen parasetamolijohdannaisten tuotantoa maksassa.
- Varovaisuutta on noudatettava, kun parasetamolia käytetään samanaikaisesti flukloksasilliinin kanssa, koska samanaikaiseen saantiin on yhdistetty pyroglutaamiiniasidoosista johtuva suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi erityisesti potilailla, joilla on riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tämän valmisteiden käytöstä ihmisille raskauden aikana ei ole kokemusta. Koska tämä lääkevalmiste sisältää ibuprofeenia, sen käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. alla).

Ibuprofeeni

Prostaglandiinisynteesin estyminen voi vaikuttaa haitallisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että keskenmenon ja sydämen epämuodostumien ja vatsahalkion vaara on suurentunut, jos prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkeaineita käytetään raskauden alkuvaiheessa. Sydämen ja verisuoniston epämuodostumien absoluuttinen riski suureni alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan suurenevan annoksen ja hoidon keston mukaan. Prostaglandiinisynteesiä estävien lääkeaineiden antamisen on osoitettu johtavan eläimillä alkiokuolemien lisääntymiseen ennen implantaatiota ja implantaation jälkeen sekä alkion ja sikiön kuolleisuuden lisääntymiseen. Myös erilaisten epämuodostumien, kuten sydämen ja verisuonten epämuodostumien, ilmaantuvuuden on ilmoitettu lisääntyneen, kun eläimille annettiin prostaglandiinisynteesiä estäviä lääkeaineita organogeneesin aikana. Ibuprofeenin käyttö 20. raskausviikosta alkaen voi aiheuttaa sikiön munuaisten toimintahäiriöstä johtuvaa oligohydramnionia. Tämä voi tapahtua pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja se on yleensä korjautuvaa, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on ilmoitettu valtimotiehyen sulkeutumisesta käytettäessä valmistetta toisen raskauskolmanneksen aikana, mutta suurin osa tapauksista korjautui hoidon lopetuksen jälkeen. Siksi ibuprofeenia ei saa antaa ensimmäisen ja toisen raskauskolmanneksen

aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaaksi tulemista yrittävä nainen tai ensimmäisellä tai toisella raskauskolmanneksella raskaana oleva nainen käyttää ibuprofeenia, annoksen on oltava mahdollisimman pieni ja hoitoajan mahdollisimman lyhyt. Oligohydramnionin ja valtimotiehyen sulkeutumisen varalta on harkittava syntymää edeltävää seuranta, kun ibuprofeenille on altistuttu useiden päivien ajan raskausviikosta 20 alkaen. Valmisteen käyttö on lopetettava, mikäli oligohydramnion tai valtimotiehyen sulkeutuminen todetaan.

Kaikki prostaglandiinisynteesiä estävät lääkeaineet saattavat altistaa sikiön kolmannella raskauskolmanneksella:

- sydämeen ja keuhkoihin kohdistuville haitoille (valtimotiehyen enneaikaiselle supistumiselle/sulkeutumiselle ja keuhkoverenpainetaudille)
- munuaisten toimintahäiriöille, jotka voivat edetä munuaisten vajaatoiminnaksi ja johon liittyy lapsiveden niukkuutta (ks. yllä olevat tiedot).

Raskauden loppupuolella äiti ja vastasyntynyt voivat altistua:

- verenvuotoajan mahdolliselle pitenemiselle, veren hyytymistä estäville vaikutuksille, joita voi ilmetä jo hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymiseen, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

Tämän vuoksi tämän lääkevalmisteen käyttö on vasta-aiheista raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Parasetamoli

Parasetamolia käyttäneistä, raskaana olevista naisista kertynyt laaja tietomäärä ei osoita epämuodostumien esiintymistä eikä sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaa toksisuutta. Epidemiologiset tutkimukset parasetamolille kohdussa altistuneiden lasten neurologisesta kehityksestä eivät ole antaneet ratkaisevia tuloksia. Parasetamolia voi käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen. Hoidossa on kuitenkin käytettävä pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhytkestoisesti ja mahdollisimman harvoin.

Imetys

Parasetamoli erittyy rintamaitoon, mutta määrät eivät ole kliinisesti merkitseviä. Saatavilla olevien julkaistujen tietojen perusteella imetys ei ole vasta-aiheista, kunhan suositeltua annostusta ei ylitetä.

Rintamaitoon voi kulkeutua hyvin pieniä määriä ibuprofeenia ja sen metaboliitteja. Terapeuttisilla annoksilla ja lyhytkestoisessa hoidossa imeväiselle aiheutuvat riskit vaikuttavat epätodennäköisiltä.

Yllä esitettyjen tietojen valossa imetystä ei ole tarpeen keskeyttää käytettäessä lyhytkestoisessa hoidossa tämän valmisteen suositeltua annosta.

Hedelmällisyys

Tämän valmisteen käyttö voi heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Naisten, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat parhaillaan hedelmällisyystutkimuksissa, tulisi harkita tämän valmisteen käytön lopettamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tulehduskivulääkkeiden käytön jälkeen voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten huimausta, uneliaisuutta, väsymystä ja näköhäiriöitä. Jos potilaalla ilmenee jokin tällainen vaikutus, hänen ei pidä ajaa eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tätä lääkevalmistetta annettiin laskimoon ja parasetamolin ja ibuprofeenin kiinteäannoksista yhdistelmää annettiin suun kautta (tabletteina), ei ole tullut ilmi muita haittavaikutuksia kuin pelkkään parasetamoliin tai pelkkään ibuprofeeniin liittyvät haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa suositeltujen MedDRA-termien, elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintyvyyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Infektiot	Hyvin harvinainen: Infektioon liittyvien tulehdusten pahenemista (esim. nekrotisoivan faskiitin kehittymistä) samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden käytön kanssa on kuvattu.
Veri ja imukudos	Melko harvinainen: Hemoglobiini- ja hematokriittiarvon lasku. Syy-yhteyttä ei ole vahvistettu, mutta verenvuotoepisodeja (esim. nenäverenvuotoa, menorragiaa) on raportoitu lääkehoidon aikana. Hyvin harvinainen: Hematopoiieettisia häiriöitä (agranulosytoosi, anemia, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia, leukopenia, neutropenia, pansytopenia ja trombositopenia, johon liittyy tai ei liity purppura) on raportoitu ibuprofeenin käytön jälkeen, mutta niillä ei välttämättä ollut syy-yhteyttä lääkkeeseen.
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen: Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa ja ristiherkistymistä sympatomimeeteille, on raportoitu. Melko harvinainen: Muita allergisia reaktioita on raportoitu, mutta syy-yhteyttä ei ole vahvistettu: seerumitauti, lupus erythematosus -oireyhtymä, Henoch-Schönleinin vaskuliitti, angioedeema.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen: Metabolisen asidoosin tapauksessa syy-yhteys on epäselvä, sillä osallisena oli useampia lääkkeitä. Metabolinen asidoosi kehittyi potilaan otettua 75 grammaa parasetamolia, 1,95 grammaa asetyylisalisyylihappoa ja pienen määrän nestemäistä yleispuhdistusainetta. Potilaalla oli myös esiintynyt aiemmin kouristuskohtauksia, mikä saattoi tapauselostuksen kirjoittajien mielestä myötävaikuttaa metaboliseen asidoosiin viitanneeseen laktaattipitoisuuden nousuun. Hypokalemia on ollut yksi metabolisista haittavaikutuksista. Metabolisia sivuvaikutuksia, mukaan lukien metabolista asidoosia, on raportoitu massiivisen parasetamoliyliannostuksen jälkeen. Melko harvinainen: Gynekomastia, hypoglykeeminen reaktio. Tuntematon: Suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi
Hermosto	Yleinen: Heitehuimaus, päänsärky, hermostuneisuus. Melko harvinainen: Masentuneisuus, unettomuus, sekavuus, emotionaalinen epävakaus, uneliaisuus, aseptinen meningiitti, johon on liittynyt kuumetta ja kooma. Harvinainen: Parestesiat, hallusinaatiot, epänormaalit unet. Hyvin harvinainen: Paradoksaalinen stimulaatio, optinen neuroitti, psykomotoriset häiriöt, ekstrapyramidaaliset oireet, vapina ja kouristukset.
Silmät	Melko harvinainen: Amblyopiaa (näön hämärtymistä ja/tai heikentymistä, sokeita pisteitä ja/tai värinäön muutoksia) on esiintynyt, mutta se korjaantuu yleensä hoidon lopettamisen jälkeen. Jos potilaalla esiintyy silmävaivoja, hänelle on tehtävä silmätutkimus, mukaan lukien keskeisten näkökenttien tutkimus.
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen: Kiertohuimaus. Yleinen: Tinnitus (koskee ibuprofeenia sisältäviä lääkkeitä).
Sydän	Yleinen: Edeema, nesteen kertyminen elimistöön (häviää yleensä

	<p>nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen).</p> <p>Hyvin harvinainen: Sydämentykytystä, takykardiaa, rytmihäiriöitä ja muita sydämen dysrytmioita on raportoitu. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön on raportoitu liittyneen verenpaineen nousua ja sydämen vajaatoimintaa.</p>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<p>Melko harvinainen: Hengitysteiden eritteiden paksuuntuminen. Lapsilla, joille tehdään nielurisaleikkaus, on raportoitu hengityksen vinkumista. Hypoksemiaa on raportoitu.</p> <p>Hyvin harvinainen: Hengitysteiden reaktiivisuus, mukaan lukien astma, astman paheneminen, bronkospasmi ja hengenahdistus.</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Yleinen: Vatsakipu, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi, epämiellyttävä tunne vatsassa ja oksentelu, ilmavaivat, ummetus, lievä ruoansulatuskanavan verenvuoto, joka voi poikkeustapauksissa aiheuttaa anemiaa.</p> <p>Melko harvinainen: Peptinen haava / ruoansulatuskanavan haava, perforaatio tai ruoansulatuskanavan verenvuoto, johon liittyviä oireita ovat meleena ja hematemeesi, ja joka voi joskus olla kuolemaan johtava etenkin iäkkäillä potilailla. Haavaista stomatiittia ja paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista on raportoitu lääkkeen annon jälkeen. Harvemmin on todettu gastriittia ja pankreatiittia. Peptisiä haposairauksia on raportoitu.</p> <p>Hyvin harvinainen: Esofagiitti, suoliston kalvomaisten striktuurien muodostuminen.</p>
Maksa ja sappi	<p>Hyvin harvinainen: Maksavaurio etenkin pitkäkestoisessa hoidossa, maksan vajaatoiminta. Maksan toimintahäiriö, maksatulehdus ja keltaisuus. Parasetamolin yliannostus voi aiheuttaa akuuttia maksan vajaatoimintaa, maksan vajaatoimintaa, maksanekroosin ja maksavaurion.</p>
Iho ja ihonalainen kudus	<p>Yleinen: Ihottuma (mukaan lukien makulopapulaarinen ihottuma), kutina.</p> <p>Hyvin harvinainen: Alopesia. Liikahikoilu, purppura ja valoherkkyys. Eksfoliatiiviset dermatoosit. Rakkulaiset reaktiot, mukaan lukien erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Vakavia ihoreaktioita on raportoitu hyvin harvoin. Vesirokon aikana voi poikkeustapauksissa esiintyä vaikeita ihoinfektioita ja pehmytkudoskomplikaatioita.</p> <p>Tuntematon: Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP).</p>
Munuaiset ja virtsatie	<p>Melko harvinainen: Virtsaumpi</p> <p>Harvinainen: Munuaiskudoksen vaurio (papillanekroosi) etenkin pitkäkestoisessa hoidossa.</p> <p>Hyvin harvinainen: Munuaistoksisuuden eri muodot, mukaan lukien interstitiaalinen nefriitti, nefroottinen oireyhtymä sekä akuutti ja krooninen munuaisten vajaatoiminta.</p> <p>Munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia todetaan useimmiten yliannostuksen jälkeen, pitkään jatkuneen väärinkäytön jälkeen (usein osallisena on useita kipulääkkeitä) tai parasetamoliin liittyvän maksatoksisuuden yhteydessä.</p> <p>Akuuttia tubulusnekroosia esiintyy yleensä maksan vajaatoiminnan yhteydessä, mutta sitä on harvoin todettu myös erillislöydöksenä. Pitkään jatkuvaan parasetamolin käyttöön on liittynyt myös munuaissolukarsinoman riskin mahdollinen suureneminen.</p>

	Yhden loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla tehdyn tapaus-verrokkitutkimuksen mukaan pitkäkestoinen parasetamolin käyttö saattaa suurentaa loppuvaiheen munuaissairauden riskiä merkittävästi etenkin, jos käytettävät annokset ovat yli 1 000 mg/vrk.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen: Kuume Hyvin harvinainen: Väsymys ja huonovointisuus.
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Melko harvinainen: Leikkauksen jälkeistä verenvuotoa on raportoitu nielurisaleikkauksen jälkeen.
Tutkimukset	Yleinen: Parasetamolin osalta alaniiniaminotransferaasiarvon nousu, gammaglutamyyliitransferaasiarvon nousu ja poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa. Veren kreatiniini- ja urea-arvojen nousu. Melko harvinainen: Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu, veren alkalisen fosfataasiarvon nousu, veren kreatiinifosfokinaasiarvon nousu, hemoglobiiniarvon lasku ja trombosyyttiarvon nousu. Harvinainen: veren virtsahappopitoisuuksien nousu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Suuren anionivajeen aiheuttama metabolinen asidoosi

Pyroglutamiiniasidoosista johtuvia suuren anionivajeen aiheuttaman metabolisen asidoosin tapauksia on havaittu potilailla, joilla on parasetamolin käyttöön liittyviä riskitekijöitä (ks. kohta 4.4). Näiden potilaiden alhaisten glutationipitoisuuksien seurauksena voi esiintyä pyroglutamaamista asidoosia.

Kliinisten tutkimusten mukaan erityisesti suurten ibuprofeeniannosten (2 400 mg/vrk) käyttöön voi liittyä hieman suurentunut valtimotromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Parasetamoli

Parasetamolin yliannostus voi johtaa maksavaurioon ja jopa maksan vajaatoimintaan. Parasetamolin yliannostuksen merkkejä ovat ensimmäisten 24 tunnin aikana kalpeus, pahoinvointi, oksentelu, ruokahaluttomuus ja vatsakipu. Maksavaurio voi ilmetä 12–48 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Glukoosiaineenvaihdunnan poikkeamia ja metabolista asidoosia saattaa ilmetä. Vaikeassa myrkytystapauksessa maksan vajaatoiminta voi edetä enkefaloopatiaan, koomaan ja kuolemaan. Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja akuutti tubulusnekroosi voi kehittyä, vaikka potilaalla ei olisi vaikeaa maksavauriota. Sydämen rytmihäiriöitä on raportoitu. Maksavaurion kehittyminen on mahdollista aikuisilla, jotka ovat ottaneet vähintään 10 g parasetamolia, myrkyllisen metaboliitin suurten määrien vuoksi.

Ibuprofeeni

Oireita ovat pahoinvointi, vatsakipu ja oksentelu, heitehuimaus, kouristukset ja harvoin tajunnanmenetys. Ibuprofeenin yliannostuksen mahdollisia kliinisiä piirteitä ovat keskushermostolama ja hengityslama.

Vaikeissa myrkytystapauksissa voi ilmetä metabolista asidoosia.

Pitkäaikainen käyttö suositeltua suuremmilla annoksilla tai yliannostus voi johtaa munuaisten tubulaariseen asidoosiin ja hypokalemiaan.

Hoito

Parasetamoli

Parasetamolien yliannostustapauksessa välitön hoito on tärkeää, vaikka potilaalla ei olisi selkeitä oireita, sillä joidenkin tuntien tai jopa päivien viiveellä kehittyvän maksavaurion riski on olemassa. Lääketieteellinen hoito tulisi aloittaa viipymättä, jos potilas on ottanut vähintään 7,5 g parasetamolia edellisten 4 tunnin aikana. Maksavaurion estämiseksi spesifinen hoito vasta-aineella, kuten asetyylikysteiinillä (laskimoon), metioniinilla (suun kautta) tai lääkehiilellä on aloitettava mahdollisimman pian.

Parasetamolien yliannostuksen hoidossa tulee noudattaa kansallisia hoitosuosituksia.

Vakavat oireet voivat ilmetä vasta 4–5 vuorokauden kuluttua yliannostuksesta, joten potilaiden huolellinen, pitkäkestoinen seuranta on tarpeen.

Ibuprofeeni

Hoidon on oltava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa, hengitystiet on pidettävä avoimina ja sydämen toimintaa ja elintoimintoja on seurattava, kunnes ne saadaan vakaiksi. Lääke on hapan ja erittyy virtsaan, joten emäksisten aineiden antamisesta ja diureesin indusoinnista voi teoriassa olla apua. Elintoimintoja tukevien toimien lisäksi lääkehiilen anto suun kautta voi auttaa vähentämään ibuprofeenitablettien imeytymistä ja uudelleenimeytymistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut analgeetit ja antipyreetit, anilidit, ATC-koodi: N02BE51.

Vaikutusmekanismi

Vaikka parasetamolien analgeettisen vaikutuksen tarkkaa paikkaa ja mekanismea ei ole selkeästi määritetty, näyttää siltä, että se saa aikaan kipua lievittävän vaikutuksen nostamalla kipukynnystä. Mahdolliseen mekanismiin voi liittyä useiden eri hermosolujen välittäjäineresptorien, kuten N-metyyli-D-aspartaatin ja substanssi P:n välittämä typpioksidireitin esto.

Ibuprofeeni on propionihappojohdos, jolla on kipua ja tulehdusta lievittäviä ja kuumetta alentavia vaikutuksia. Lääkkeen terapeuttinen vaikutus tulehduskipulääkkeenä perustuu syklo-oksigenaasientsyymin estoon, joka johtaa prostaglandiinisynteesin vähenemiseen.

Kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että ibuprofeeni saattaa kilpailevasti estää pienen asetyyylisalisyylihapoannoksen vaikutuksen trombosyyttien aggregaatioon, kun valmisteita otetaan samanaikaisesti. Joissakin farmakodynaamisissa tutkimuksissa asetyyylisalisyylihapon vaikutus tromboksaanin muodostumiseen tai trombosyyttien aggregaatioon väheni, kun ibuprofeenia otettiin 400 mg:n kerta-annos joko enintään 8 tuntia ennen lääkeainetta välittömästi vapauttavan asetyyylisalisyylihapoannoksen (81 mg) ottamista tai 30 minuutin kuluessa sen jälkeen. On epävarmaa, voidaanko näitä tietoja ekstrapoloida kliiniseen tilanteeseen, mutta ei voida kuitenkaan sulkea pois mahdollisuutta, että säännöllinen pitkäaikainen ibuprofeenin käyttö saattaa heikentää pienen asetyyylisalisyylihapoannoksen sydäntä suojaavaa vaikutusta. Satunnaisella ibuprofeenin käytöllä ei todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

Kliiniset tutkimukset

Tällä parasetamolin ja ibuprofeenin kiinteäannoksisella yhdistelmällä tehtiin kliinisiin tutkimuksiin ei otettu 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita sen selvittämiseksi, vastaavatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat tutkittavat.

Vaiheen III tehotutkimuksessa, johon osallistuneilla 276 potilaalla oli keskivaikeaa tai vaikeaa kipua vaivaisenluuleikkauksen jälkeen, Comboval lievitti kipua paremmin kuin lumelääke tai vastaavat annokset pelkkää parasetamolia tai ibuprofeenia.

Ajan suhteen korjatun kivun voimakkuuden erojen summan (Summed Pain Intensity Difference SPID) analyysi 0–48 tunnin ajalta osoitti, että tämä lääkevalmiste (keskiarvo = 23,41; keskivirhe = 2,50) lievitti kipua tehokkaammin kuin lumelääke (keskiarvo = -1,30; keskivirhe = 3,07), parasetamoli (keskiarvo = 10,42; keskivirhe = 2,50) tai ibuprofeeni (keskiarvo = 9,51; keskivirhe = 2,49) ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Comboval annetaan 15 minuuttia kestäväna infuusiona, ja molempien lääkkeiden huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan infuusion lopussa. Tämän lääkevalmisteen kahden vaikuttavan aineen huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan samassa aikaikkunassa, ja niiden puoliintumisajat plasmassa ovat samankaltaiset (parasetamoli $2,39 \pm 0,27$ tuntia, ibuprofeeni $1,88 \pm 0,28$ tuntia).

Comboval -valmisteen farmakokineettiset parametrit on määritetty 29 terveellä vapaaehtoisella tehdyssä tutkimuksessa ja esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Parasetamolin ja ibuprofeenin keskimääräiset (keskihajonta) farmakokineettiset parametrit hoitoryhmittäin.

<i>Parasetamoli</i>	Hoito (keskiarvo \pm keskihajonta)			
	Comboval, Laskimoinfuusio, 15 min	Parasetamoli laskimoon Laskimoinfuusio, 15 min	Comboval, puolikas annos Laskimoinfuusio, 15 min	Parasetamol i/ ibuprofeenit abletit Suun kautta otettava tabletti
C_{\max} (ng/ml)	26 709,57 \pm 5 814,74	26 236,06 \pm 5 430,52	12 880,39 \pm 2 553,15	14 907,16 \pm 6 255,10
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	37 553,97 \pm 9 816,96	35 846,20 \pm 8 734,15	18 327,40 \pm 4 758,34	34 980,80 \pm 9 430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	39 419,95 \pm 10 630,63	37 651,43 \pm 9 454,60	19 337,01 \pm 5 146,46	37 023,82 \pm 10 388,31
T_{\max} (h)	0,25 (infuusion loppu)	0,25 (infuusion loppu)	0,25 (infuusion loppu)	0,73 \pm 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 \pm 0,27	2,38 \pm 0,25	2,44 \pm 0,25	2,51 \pm 0,33
<i>Ibuprofeeni</i>	Comboval, Laskimoinfuusio, 15 min	Ibuprofeeni laskimoon Laskimoinfuusio, 15 min	Comboval, puolikas annos Laskimoinfuusio, 15 min	Parasetamol i/ ibuprofeenit abletit Suun kautta otettava tabletti

C_{\max} (ng/ml)	39 506,69 ± 6 874,06	40 292,97 ± 7 460,04	20 352,05 ± 3 090,87	19 637,38 ± 5 178,29
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	73 492,69 ± 16 509,61	72 169,59 ± 15 608,70	39 642,48 ± 9 679,16	70 417,75 ± 16 260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	74 743,31 ± 17 388,69	73 410,65 ± 16 500,76	40 333,88 ± 10 240,30	72 202,48 ± 17 445,46
T_{\max} (h)	0,25 (infuusion loppu)	0,25 (infuusion loppu)	0,25 (infuusion loppu)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Huomautus: **Parasetamoli/ibuprofeenitabletit** = 500 mg parasetamolia ja 150 mg ibuprofeenia sisältävät kalvopäällysteiset tabletit.

Farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia laskimoon tai suun kautta annetun parasetamolin ja ibuprofeenin kiinteäannoksen yhdistelmän kerta-annoksen jälkeen, paitsi että laskimoon annetun lääkemuodon C_{\max} oli kaksinkertainen verrattuna suun kautta annettuun lääkemuotoon, ja T_{\max} saavutettiin laskimoon annon jälkeen odotetusti paljon nopeammin (15 minuutissa) verrattuna suun kautta annettuun lääkemuotoon.

Jakautuminen

Parasetamoli jakautuu useimpiin elimistön kudoksiin. Ibuprofeeni sitoutuu suuressa määrin (90–99 %) plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Parasetamoli metaboloituu laaja-alaisesti maksassa ja erittyy virtsaan pääasiassa inaktiivisina glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina. Alle 5 % erittyy muuttumattomana. Parasetamolin metaboliitteihin kuuluu vähäinen hydroksyloitunut välituote, jolla on maksatoksisia vaikutuksia. Tämä aktiivinen välituote detoksifioituu glutationikonjugaation seurauksena, mutta sitä voi kertyä parasetamolin yliannostuksessa. Hoitamattomana se voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisia ja jopa pysyviä maksavaurioita.

Ibuprofeeni metaboloituu laaja-alaisesti inaktiiviseksi yhdisteiksi maksassa, pääosin glukuronidaation kautta.

Kliinisessä kerta-annostutkimuksessa ibuprofeenin vaikutusta parasetamolin oksidatiiviseen metaboliaan arvioitiin terveillä vapaaehtoisilla paastotilassa. Tutkimustulokset osoittivat, että ibuprofeeni ei muuttanut oksidatiivisesti metaboloituvan parasetamolin määrää, sillä parasetamolin ja sen metaboliittien (merkapturaatti-, kysteini-, glukuronidi- ja sulfaattiparasetamolin) määrä oli sama riippumatta siitä, annettiinko se yksinään parasetamolina vai yhdessä ibuprofeenin kanssa (kiinteänä yhdistelmänä).

Eliminaatio

Parasetamolin eliminaation puoliintumisaika on noin 1–3 tuntia.

Sekä inaktiiviset metaboliitit että pieni määrä muuttumattomassa muodossa olevaa ibuprofeenia erittyvät nopeasti ja täydellisesti munuaisten kautta, ja 95 % otetusta annoksesta eliminoituu virtsaan neljän tunnin kuluessa lääkkeenotosta. Ibuprofeenin eliminaation puoliintumisaika on 1,9–2,2 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyissä kerta-annosten ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa parasetamolin ja ibuprofeenin samanaikainen antaminen suhteessa, joka vastaa Comboval -valmistetta (parasetamolin ja ibuprofeenin suhde 3,3:1), ja annoksina, jotka ovat suurin piirtein samoja kuin annokset, joita potilaat saivat käyttäessään tätä lääkevalmistetta suurimpina suositeltuina annoksina, ei suurentanut ruoansulatuskanavan haittavaikutusten tai munuaistoksisuuden riskiä.

Laskimoon tai laskimon viereen annettujen Comboval -kerta-annosten vaikutus akuuttia paikallista ärsytystä koskeneessa, kaniiniuroksilla tehdyssä tutkimuksessa osoitti, että tämä lääkevalmiste ei todennäköisesti aiheuta paikallista ärsytystä, kun sitä annetaan laskimoon suositeltuina annoksina. Lisäksi veren yhteensopivuusmäärityksessä *in vitro* Comboval -valmisteen käytön yhteydessä ei todettu sen enempää hemolyysiä, plasman proteiinien saostumista/presipitaatiota tai trombosyyttien aggregaatiota kuin pelkän laskimoon annettavan parasetamolin tai pelkän laskimoon annettavan ibuprofeenin käytön yhteydessä.

Ibuprofeeni

Ibuprofeenin subkrooninen ja krooninen toksisuus ilmeni eläinkokeissa pääasiassa ruoansulatuskanavan leesioina ja haavaumina. *In vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa ei ole saatu kliinisesti merkityksellistä näyttöä ibuprofeenin mutageenisesta vaikutuksesta. Ibuprofeenilla ei rotilla ja hiirillä tehdyissä tutkimuksissa havaittu olevan karsinogeenisiä vaikutuksia. Ibuprofeeni esti kaniinien ovulaation ja häiritsi alkion kiinnittymistä eri eläinlajeilla (kaniini, rotta ja hiiri). Kokeellisissa tutkimuksissa on osoitettu, että ibuprofeeni läpäisee istukan. Emolle toksisilla annoksilla todettiin epämuodostumien (kammioväliseinän aukkojen) ilmaantuvuuden nousua.

Parasetamoli

Maksatoksisina annoksina parasetamolilla todettiin genotoksisia ja karsinogeenisiä vaikutuksia (maksan ja virtsarakon kasvaimia) hiirillä ja rotilla. Näiden genotoksisten ja karsinogeenisten vaikutusten katsotaan kuitenkin liittyvän parasetamolin metabolian muutoksiin, kun lääkeainetta käytetään suurina annoksina/pitoisuuksina, eikä se siis aiheuta riskiä kliinisessä käytössä.

Tavanomaisia tutkimuksia, joissa on käytetty nykyisin hyväksytyjä standardeja lisääntymis- ja kehitystoksisuuden arviointiin, ei ole saatavilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kysteiinihydrokloridimonohydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Mannitoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

100 ml:n kirkkaita, tyyppin II lasista valmistettuja injektio-pulloja, joissa on harmaa bromobutylikumitulppa ja irti napsautettava alumiinikorkki. Pakkauskoko on 10 injektio-pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vedä liuos injektiopullosta 0,8 mm:n neulalla (21 G neulalla). Tulppa lävistetään merkitystä kohdasta pystysuoraan.

Jos potilaan paino on alle 50 kg, eikä annokseen tarvita kokonaista injektiopulloa (100 ml), oikea määrä liuosta annetaan infuusiona ja jäljelle jäänyt liuos hävitetään.

Tarkista liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen potilaalle antoa, mikäli liuos ja pakkaus sen mahdollistavat. Jos liuoksessa on selvästi läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai muita vierasaineita, ei sitä saa käyttää.

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa laimentimien kanssa. Jos kerta-annokseen tarvitaan vähemmän kuin yksi kokonainen injektiopullo, oikea määrä liuosta annetaan infuusiona ja jäljelle jäänyt liuos hävitetään (ks. myös kohta 4.2).

Tämä lääkevalmiste on kertakäyttöinen ja tarkoitettu käytettäväksi vain yhdelle potilaalle. Se ei sisällä mikrobeja tuhoavia säilytysaineita. Jäljelle jäänyt liuos tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire Aguetant
1, rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38293

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.02.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 10 mg paracetamol och ibuprofennatriumdihydrat motsvarande 3 mg ibuprofen.
En 100 ml injektionsflaska innehåller 1 000 mg paracetamol och ibuprofennatriumdihydrat motsvarande 300 mg ibuprofen.

Hjälpämne med känd effekt

Natrium 35 mg per 100 ml (0,35 mg/ml).

Natrium 1,52 mmol per 100 ml (0,0152 mmol/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar, med pH 6,3–7,3 och osmolaritet 285–320 mOsmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Comboval är avsett för vuxna för kortvarig symptomatisk behandling av akut, måttlig smärta, där intravenös administrering anses vara kliniskt nödvändig och/eller om andra administreringsätt inte är möjliga.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Endast för intravenös administrering och kortvarig användning i högst två dagar. Biverkningar kan minimeras genom att använda den lägsta effektiva dosen under kortast möjliga tid som krävs för att kontrollera symtomen (se avsnitt 4.4).

Vuxna som väger >50 kg

Administrera en injektionsflaska (100 ml) som en 15-minutersinfusion var sjätte timme vid behov. Överskrid inte en total daglig dos på fyra injektionsflaskor (400 ml), vilket motsvarar 4 000 mg (4 g) paracetamol och 1 200 mg ibuprofen.

Vuxna som väger ≤50 kg

Dosen till vuxna som väger 50 kg eller mindre ska beräknas efter vikt, vid en dos på 1,5 ml/kg (15 mg/kg paracetamol + 4,5 mg/kg ibuprofen), som en 15-minutersinfusion var sjätte timme vid behov. Detta överensstämmer med en högsta engångsdos på 75 ml (kassera återstående läkemedel i injektionsflaskan) och en total daglig dos på 3 000 mg (3 g) paracetamol och 900 mg ibuprofen.

Pediatrisk population

Detta läkemedel är kontraindicerat för patienter under 18 år (se avsnitt 4.3).

Särskilda populationer

Äldre

Försiktighet ska iakttas vid valet av dos till äldre patienter och vanligtvis inledas i det lägre dosintervallet. Detta med tanke på den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling.

Äldre löper ökad risk för allvarliga konsekvenser av biverkningar. Om NSAID-behandling anses nödvändig ska lägsta effektiva dos användas under kortast möjliga behandlingstid. Behandlingen ska följas upp regelbundet och sättas ut om ingen positiv effekt ses eller vid överkänslighet. Vid NSAID-behandling ska patienten övervakas regelbundet med avseende på gastrointestinal blödning.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iakttas vid dosering av ibuprofen till patienter med nedsatt njurfunktion. Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Doseringen ska fastställas individuellt. Startdosen ska reduceras till patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion. Lägsta möjliga dos ska eftersträvas och användas under kortast möjliga tid för att behandla symtomen. Njurfunktionen ska övervakas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Användning av paracetamol i högre doser än de rekommenderade kan leda till levertoxicitet eller till och med leversvikt och dödsfall. Till patienter med ytterligare riskfaktorer för hepatotoxicitet, som hepatocellulär svikt, kronisk alkoholism, kronisk undernäring (låga glutationsreserver i levern) eller dehydrering ska en total daglig dos på 3 000 mg (3 g) paracetamol inte överskridas.

Detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med svår leversvikt (se avsnitt 4.3). Patienter med symtom och/eller tecken som tyder på nedsatt leverfunktion eller med onormala levervärden ska kontrolleras under behandlingen för risken att utveckla en allvarligare leverreaktion. Om detta inträffar ska behandlingen sättas ut. Behandlingen ska sättas ut om kliniska tecken och symtom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, utslag osv.).

Administreringssätt

Detta läkemedel ska ges som en intravenös infusion under 15 minuter.

Som för alla infusionsvätskor i injektionsflaska av glas är det viktigt att tänka på att det är nödvändigt med noggrann övervakning, särskilt i slutet av infusionen, oavsett administreringsväg. Övervakning i slutet av infusionen är särskilt viktigt vid infusion via central venkateter för att undvika luftembolism.

4.3 Kontraindikationer

Detta läkemedel är kontraindicerat:

- hos patienter med känd överkänslighet mot paracetamol, ibuprofen, andra NSAID-preparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- hos patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass IV)
- hos patienter med aktiv alkoholism eftersom överdrivet kroniskt intag av alkohol kan öka benägenheten för levertoxicitet (på grund av paracetamolinnehållet)
- hos patienter som har fått astma, urtikaria eller allergiska reaktioner efter att ha tagit acetylsalicylsyra eller andra NSAID-preparat
- hos patienter med en anamnes på gastrointestinal blödning eller perforation relaterad till tidigare användning av NSAID-preparat
- hos patienter med aktivt eller anamnes med återkommande peptisk ulceration/blödning (två eller flera tydliga episoder av påvisad ulceration eller blödning)
- hos patienter med svår lever- eller njursvikt (se avsnitt 4.4)
- hos patienter med cerebrovasculär blödning eller annan aktiv blödning
- hos patienter med blodkoagulationsrubbningar och tillstånd med ökad blödningstendens
- hos patienter med svår dehydrering (orsakad av kräkningar, diarré eller otillräckligt vätskeintag)
- under den tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.6)

- hos patienter under 18 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Risken för biverkningar kan minimeras genom användning av lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid som behövs för att kontrollera symtomen. Detta läkemedel är avsett för kortvarig användning och rekommenderas inte för användning i mer än 2 dagar.

Användning av detta läkemedel samtidigt med NSAID-preparat, inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare, ska undvikas.

Undvik risken för en överdos genom att

- kontrollera att andra läkemedel inte innehåller paracetamol eller NSAID,
- observera högsta rekommenderade dos (se avsnitt 4.2).

Trombotiska kardiovaskulära händelser

Kliniska studier talar för att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke). Epidemiologiska studier tyder generellt sett inte på något samband mellan en låg dos av ibuprofen (t.ex. 1 200 mg/dag) och en ökad risk för arteriella trombotiska händelser.

Patienter med okontrollerad hypertoni, hjärtsvikt (NYHA II–III), etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med ibuprofen efter noggrant övervägande och höga doser (2 400 mg/dag) ska undvikas.

Långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus och rökning) ska endast påbörjas efter noggrant övervägande, särskilt om höga doser av ibuprofen (2 400 mg/dag) krävs.

Nedsatt leverfunktion

Användning av paracetamol i högre doser än de rekommenderade kan leda till levertoxicitet eller till och med leversvikt och dödsfall. Leverfunktionen hos patienter med nedsatt leverfunktion, anamnes på leversjukdom eller som står på långtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol ska övervakas med jämna mellanrum, eftersom ibuprofen har rapporterats ha en mindre och övergående påverkan på leverenzymerna. Dossänkning rekommenderas till patienter som visar tecken på försämrad leverfunktion. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svår leversvikt (se avsnitt 4.3).

Allvarliga leverreaktioner, inklusive gulsot och i sällsynta fall hepatit med dödlig utgång, har rapporterats i samband med ibuprofen såsom med andra NSAID-preparat. Ibuprofenbehandlingen ska avbrytas om onormala levervärden kvarstår eller förvärras, om kliniska tecken och symptom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer uppkommer (t.ex. eosinofili, utslag osv.). De två aktiva substanserna har rapporterats orsaka levertoxicitet och även leversvikt, i synnerhet paracetamol.

Nedsatt njurfunktion

Paracetamol kan användas utan dosjustering till patienter med kronisk njursjukdom. Risken för paracetamoltoxicitet hos patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion är minimal. Vad gäller ibuprofeninnehållet i detta läkemedel ska försiktighet dock iaktas när behandling med ibuprofen påbörjas hos patienter med dehydrering. De två huvudsakliga metaboliterna av ibuprofen utsöndras huvudsakligen i urinen och nedsatt njurfunktion kan leda till att dessa ackumuleras. Betydelsen av detta är okänd. Användning av NSAID-preparat har rapporterats leda till njurtoxicitet i olika former: interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom och njursvikt. Nedsatt njurfunktion orsakad av ibuprofen är vanligen reversibel. För patienter med nedsatt njur-, hjärt- eller leverfunktion, patienter som tar diuretika och ACE-hämmare samt för äldre krävs försiktighet, eftersom behandling med NSAID-preparat kan leda till försämring av njurfunktionen. Hos dessa patienter ska lägsta möjliga dos eftersträvas och njurfunktionen ska övervakas. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som utvecklar svår njursvikt (se avsnitt 4.3).

Kombinerad användning av ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonister, antiinflammatoriska läkemedel och tiaziddiuretika

Samtidig användning av ACE-hämmande läkemedel (ACE-hämmare eller angiotensinreceptorantagonist), antiinflammatoriska läkemedel (NSAID eller COX-2-hämmare) och tiaziddiuretika ökar risken för nedsatt njurfunktion. Detta omfattar användning av läkemedel med fast kombination som innehåller mer än en läkemedelssubstans. Kombinerad användning av dessa läkemedel ska åtföljas av ökad övervakning av serumkreatinin, särskilt vid insättningen av kombinationen. Försiktighet ska iaktas vid kombination av läkemedel från dessa tre klasser, i synnerhet hos äldre patienter eller patienter med befintlig nedsatt njurfunktion._

Äldre

Lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid bör eftersträvas för att kontrollera symtomen. Försiktighet ska iaktas vid användning av ibuprofen, då det inte bör tas av vuxna över 65 års ålder utan hänsyn till komorbiditet och samtidig medicinering eftersom det finns ökad risk för biverkningar, i synnerhet hjärtsvikt, gastrointestinal ulceration och nedsatt njurfunktion.

Hematologiska effekter

Sällsynta fall av blod dyskrasi har rapporterats. Patienter som genomgår långtidsbehandling med ibuprofen ska genomgå regelbunden hematologisk övervakning.

Anafylaktoida reaktioner

Som normal praxis i samband med intravenös infusion rekommenderas noggrann övervakning av patienten, särskilt i början av infusionen för att upptäcka eventuell anafylaktisk reaktion orsakad av den aktiva substansen eller hjälpämnen.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) ses väldigt sällan. Vid första tecken på överkänslighetsreaktion efter administrering av detta läkemedel ska behandlingen avbrytas och symptomatisk behandling inledas. Medicinskt nödvändiga åtgärder i enlighet med symtomen måste inledas av en specialist._

Koagulationsrubbningar

Som andra NSAID-preparat kan ibuprofen hämma trombocyt aggregationen. Ibuprofen har visat sig förlänga blödningstiden (inom normalintervallet) hos friska personer. Denna förlängda blödningseffekt kan förvärras hos patienter med underliggande hemostatiska defekter. Läkemedel som innehåller ibuprofen ska därför användas med försiktighet hos patienter med intrinsiska koagulationsrubbningar och de patienter som genomgår antikoagulationsbehandling. Patienter med koagulationsrubbningar eller de som genomgår kirurgi ska övervakas. Särskild medicinsk försiktighet krävs vid användning hos patienter omedelbart efter genomgång av större kirurgiska ingrepp._

Gastrointestinala händelser

Gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation, som kan ha dödlig utgång, har rapporterats för samtliga NSAID-preparat när som helst under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare anamnes på allvarliga gastrointestinala händelser.

Risken för gastrointestinal blödning, ulceration eller perforation är högre med ökade doser av NSAID hos patienter med anamnes på ulcus, särskilt om det kompliceras med blödning eller perforation (se avsnitt 4.3) och hos äldre. Behandlingen bör påbörjas med lägsta möjliga dos till dessa patienter.

Kombinationsbehandling med slemhinneskyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas för dessa patienter samt för patienter som samtidigt behandlas med låga doser acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som kan öka risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5). Patienter med en anamnes på gastrointestinal toxicitet, särskilt äldre, ska uppmanas att rapportera alla ovanliga buksymtom (särskilt gastrointestinal blödning), i synnerhet i inledningen av behandlingen.

Försiktighet uppmanas för patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som kan öka risken för ulceration eller blödning, till exempel perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller trombocythämmande medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

På grund av ibuprofeninnehållet ska detta läkemedel ges med försiktighet till patienter med en anamnes på gastrointestinal sjukdom (ulcerös kolit, Crohns sjukdom) samt till patienter med porfyri.

Äldre patienter har en ökad frekvens av biverkningar vid användning av NSAID-preparat, särskilt gastrointestinal blödning och perforation, som kan vara fatala (se avsnitt 4.2).

Behandlingen med detta läkemedel ska avbrytas om det finns tecken på gastrointestinal blödning eller ulceration.

Hypertoni

NSAID-preparat kan utlösa hypertoni eller förvärra existerande hypertoni och patienter som tar läkemedel mot hypertoni tillsammans med NSAID-preparat kan svara sämre på behandlingen mot hypertoni. Försiktighet rekommenderas vid förskrivning av NSAID-preparat till patienter med hypertoni. Blodtrycket ska kontrolleras noggrant under inledningen av NSAID-behandlingen och med regelbundna intervall därefter.

Hjärtsvikt

Vätskeansamling och ödem har observerats hos vissa patienter som tar NSAID-preparat. Därför rekommenderas försiktighet för patienter med vätskeansamling eller hjärtsvikt.

Svåra hudreaktioner

NSAID-preparat kan i mycket sällsynta fall orsaka allvarliga hudreaktioner som exfoliativ dermatit, toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan ha dödlig utgång och inträffa utan varningssymtom. Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats för ibuprofeninnehållande läkemedel. Risken för dessa reaktioner förefaller vara störst i början av behandlingen. Reaktionerna debuterar i de flesta fall under den första behandlingsmånaden.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och rådfråga läkare vid första tecknet på hudutslag eller andra tecken på överkänslighet.

I mycket sällsynta fall kan varicella orsaka allvarliga infektionskomplikationer i hud och mjukvävnad. Hittills har man inte kunnat utesluta att NSAID-preparat kan spela en roll i att förvärra dessa infektioner. Därför rekommenderas det att undvika användning av detta läkemedel vid fall av varicella.

Befintlig astma

Läkemedel som innehåller ibuprofen ska inte administreras till patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma och ska användas med försiktighet hos patienter med befintlig astma.

Ögonbiverkningar

Ögonbiverkningar har observerats i samband med NSAID-preparat. Därför ska patienter som utvecklar synstörningar under behandlingen med läkemedel som innehåller ibuprofen genomgå en synundersökning.

Aseptisk meningit

Aseptisk meningit har i sällsynta fall rapporterats med läkemedel som innehåller ibuprofen, vanligtvis men inte alltid hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andra bindvävssjukdomar.

Potentiell interferens med laboratorietester

Vid användning av befintliga analysystem orsakar inte paracetamol interferens med laboratorietester. Det finns dock vissa testmetoder där interferens kan förekomma enligt beskrivningen nedan:

Urin- och blodprover

I terapeutiska doser kan paracetamol orsaka interferens vid fastställandet av 5-hydroxiindolättiksyra (5HIAA) och orsaka falskt positiva resultat. Falska fastställanden kan elimineras genom att patienten undviker att ta paracetamol några timmar före samt under urinprovstagning.

Intag av paracetamol kan påverka urinsyratester där fosfovolframsyra används.

Intag av paracetamol kan påverka blodsockertester där glukosoxidas-peroxid används.

Maskering av symtom på underliggande infektioner

Detta läkemedel kan maskera symtom på infektion, vilket kan leda till fördröjd start av lämplig behandling och därigenom förvärra infektionens förlopp. Detta har observerats vid samhällsförvärd bakteriell pneumoni och bakteriella komplikationer till varicella. När Comboval ges som smärtstillande vid infektion rekommenderas övervakning av infektionen. Vid behandling inom öppenvården ska patienten kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras.

Långvarig användning av analgetika

Efter långtidsanvändning av analgetika kan huvudvärk förekomma, vilket inte ska behandlas med ökad dos av läkemedlet.

Särskilda försiktighetsåtgärder

Vissa belägg tyder på att läkemedel som hämmar cyklooxygenas/prostaglandinsyntesen kan orsaka nedsatt fertilitet hos kvinnor genom att påverka ägglossningen. Påverkan är reversibel och upphör vid utsättning av dessa typer av läkemedel.

Ibuprofen ska endast användas efter noggrann bedömning av nyttan och risken hos patienter med medfödda rubbningar i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri).

Vid samtidig alkoholkonsumtion och användning av NSAID-preparat kan aktiva substansrelaterade biverkningar, i synnerhet de som rör magtarmkanalen eller centrala nervsystemet öka.

Försiktighet krävs hos patienter med vissa tillstånd, som kan förvärras:

- Hos patienter som reagerar allergiskt på andra substanser, eftersom ökad risk för överkänslighetsreaktioner även föreligger vid användning av detta läkemedel.
- Hos patienter som har hösnuva, näspolyper eller kroniskt obstruktiva lungsjukdomar, eftersom ökad risk för en allergisk reaktion föreligger. Dessa kan visa sig som astmaanfall (så kallad analgetisk astma), Quinckes ödem eller urtikaria.

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap (HAGMA) till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har rapporterats hos patienter med allvarlig sjukdom såsom svårt nedsatt njurfunktion och sepsis, eller hos patienter med malnutrition och andra orsaker till glutationsbrist (t.ex. kronisk alkoholism), som behandlades med paracetamol i terapeutisk dos under en längre period eller en kombination av paracetamol och flukloxacillin. Om HAGMA till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis misstänks, rekommenderas snabb utsättning av paracetamol och noggrann övervakning. Mätningen av 5-oxoprolin i urin kan vara användbar för att identifiera pyroglutamat-relaterad acidosis som bakomliggande orsak till HAGMA hos patienter med multipla riskfaktorer.

Detta läkemedel innehåller 35,06 mg natrium per 100 ml injektionsflaska, motsvarande 1,75 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Detta läkemedel ska inte tas i kombination med andra läkemedel som innehåller paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyra, salicylater eller med andra antiinflammatoriska läkemedel (NSAID-preparat), såvida inte läkaren har ordinerat detta.

Ibuprofen:

Som med andra ibuprofeninnehållande läkemedel ska följande kombinationer med Comboval undvikas:

- *Dikumarolgruppen*: NSAID-preparat kan öka effekten av antikoagulantia såsom warfarin. Experimentella studier visar att ibuprofen förstärker effekten av warfarin på blödningstiden. NSAID-preparat och dikumarolgruppen metaboliseras av samma enzym, CYP2C9.
- *Trombocythämmande medel*: NSAID-preparat ska inte kombineras med trombocythämmande medel såsom tiklopidin på grund av additiv hämmande effekt av trombocytfunktionen (se nedan).
- *Metotrexat*: NSAID-preparat hämmar den tubulära sekretionen av metotrexat och som ett resultat av detta kan viss metabolisk interaktion med minskat clearance av metotrexat också förekomma. Risken för potentiell interaktion mellan ett NSAID-preparat och metotrexat ska också beaktas i samband med lågdosbehandling med metotrexat, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. När kombinationsbehandling ges ska njurfunktionen alltid övervakas. Försiktighet ska iaktas om både ett NSAID-preparat och metotrexat ges inom 24 timmar, eftersom plasmanivåerna av metotrexat kan öka och leda till ökad toxicitet. Vid högdosbehandling med metotrexat ska förskrivning av NSAID-preparat därför alltid undvikas.
- *Acetylsalicylsyra*: Samtidig administrering av ibuprofen och acetylsalicylsyra rekommenderas i allmänhet inte på grund av risken för ökade biverkningar. Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges tillsammans. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 5.1).
- *Litium*: Ibuprofen minskar renalt clearance av litium, vilket gör att serumnivåerna av litium kan öka. Denna kombination ska undvikas om inte täta kontroller av serumlitium kan utföras och eventuell minskning av litiumdosen kan göras.
- *Hjärtglykosider*: NSAID-preparat kan förvärra hjärtsvikt, minska glomerulär filtration och öka plasmanivåerna av hjärtglykosider (t.ex. digoxin).
- *Mifepriston*: En sänkning av läkemedlets effekt kan teoretiskt sett förekomma på grund av antiprostaglandin-egenskaper hos icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra. Begränsad erfarenhet tyder på att administrering av NSAID-preparat samma dag som prostaglandin administreras inte negativt påverkar effekten av mifepriston eller prostaglandin på cervixmognad eller uterinkontraktilitet, inte heller påverkas den kliniska effekten vid medicinsk abort.
- *ACE-hämmare och angiotensin II-antagonister*: Ökad risk för akut njursvikt, vanligen reversibel, finns för patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade och/eller äldre patienter) när behandling med ACE-hämmare eller angiotensin II-antagonister ges samtidigt med NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare. Kombinationen ska därför ges med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt äldre. Patienter ska vara tillräckligt hydrerade och kontroll av njurfunktionen ska övervägas efter påbörjad kombinationsbehandling och regelbundet under behandlingen (se avsnitt 4.4).
- *Betablockerare*: NSAID-preparat motverkar den antihypertensiva effekten av beta-adrenoceptorblockerande läkemedel.
- *Sulfonureider*: Det finns enstaka rapporter om hypoglykemi hos patienter som behandlats med både sulfonureider och ibuprofen.
- *Zidovudin*: Det finns belägg för ökad risk för hemartros och hematom hos hiv-positiva patienter med hemofili som samtidigt behandlas med zidovudin och ibuprofen.
- *Kinolonantibiotika*: Djurdata visar på att NSAID-preparat kan öka risken för kramper förknippade med kinolonantibiotika. Patienter som tar NSAID och kinoloner kan löpa ökad risk för att utveckla kramper.
- *Tiazider, tiazidbesläktade preparat och loop-diuretika*: NSAID-preparat kan motverka den diuretiska effekten av furosemid och bumetanid, möjligen via hämning av prostaglandinsyntesen. De kan även motverka den antihypertensiva effekten av tiazider.
- *Kaliumsparande diuretika*: Samtidig användning kan leda till hyperkalemi.
- *Aminoglykosider*: NSAID-preparat kan minska utsöndringen av aminoglykosider.

- *Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):* SSRI och NSAID medför var för sig en ökad blödningsrisk, t.ex. från magtarmkanalen. Denna risk ökar vid kombinationsbehandling. Mekanismen kan eventuellt vara förknippade med ett minskat upptag av serotonin i trombocytterna (se avsnitt 4.4).
- *Ciklosporin:* Administrering av NSAID-preparat samtidigt med ciklosporin anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling måste därför njurfunktionen följas noggrant.
- *Kaptopril:* Experimentella studier talar för att ibuprofen motverkar effekten av kaptopril på natriumutsöndringen.
- *Takrolimus:* Administrering av NSAID-preparat samtidigt med takrolimus anses kunna öka risken för nefrotoxicitet på grund av minskad syntes av prostacyclin i njuren. Vid kombinationsbehandling ska därför njurfunktionen följas noggrant.
- *Kortikosteroider:* Samtidig behandling ger ökad risk för gastrointestinal ulceration eller blödning.
- *CYP2C9-hämmare:* Samtidig administrering av ibuprofen och CYP2C9-hämmare kan öka exponeringen för ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol och flukonazol (CYP2C9-hämmare) har en ökad exponering för (+)-S-ibuprofen visats med ungefär 80 till 100 %. Sänkning av ibuprofendosen ska övervägas vid samtidig administrering av potenta CYP2C9-hämmare, särskilt om högdos-ibuprofen administreras tillsammans med vorikonazol eller flukonazol.
- *Fenytoin:* Plasmanivåerna av fenytoin kan öka vid samtidig behandling med ibuprofen, varför risken för toxicitet kan öka.
- *Probenecid och sulfinpyrazon:* Läkemedel som innehåller probenecid eller sulfinpyrazon kan fördröja utsöndringen av ibuprofen.
- *Växtbaserat läkemedel:* Ginkgo biloba kan öka blödningsrisken med NSAID-preparat.

Paracetamol:

- Probenecid hämmar bindningen av paracetamol till glukuronsyra, vilket leder till ungefär en halvering av clearance för paracetamol. Dosen paracetamol ska sänkas hos patienter som samtidigt tar probenecid.
- Enzyminducerande läkemedel såsom vissa antiepileptika (fenytoin, fenobarbital och karbamazepin) minskade plasma-AUC för paracetamol till ungefär 60 % i farmakokinetiska studier. Även andra substanser med enzyminducerande egenskaper, t.ex. rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) misstänks ge sänkta koncentrationer av paracetamol. Dessutom är risken för leverskada förmodligen större vid behandling med högsta rekommenderade dos av paracetamol hos patienter som står på enzyminducerande läkemedel.
- Zidovudin kan påverka metabolismen av paracetamol och vice versa, vilket kan öka toxiciteten för båda.
- Antikoagulantia (warfarin): Doseringen kan behöva reduceras om paracetamol och antikoagulantia tas under en längre tid.
- Svår levertoxicitet har rapporterats vid terapeutiska doser eller måttliga överdoser av paracetamol hos patienter som får isoniazid ensamt eller tillsammans med andra läkemedel för tuberkulos.
- Paracetamol kan påverka farmakokinetiken för kloramfenikol. Övervakning av plasmanivåerna av kloramfenikol rekommenderas om paracetamol kombineras med kloramfenikolbehandling via injektion.
- Etylalkohol förstärker paracetamoltoxiciteten, möjligen genom inducering av hepatisk produktion av paracetamolderiverade hepatotoxiska substanser.
- Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av paracetamol och flukloxacillin eftersom samtidigt intag har förknippats med metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis, särskilt hos patienter med riskfaktorer (se avsnitt 4.4)

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel under graviditet hos människa. På grund av ibuprofen-komponenten är detta läkemedel kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se nedan).

För ibuprofen

Hämning av prostaglandinsyntesen kan ha negativ inverkan på graviditeten och/eller den embryonala/fosterutvecklingen. Data från epidemiologiska studier tyder på en ökad risk för missfall samt risk för hjärtmissbildning och gastroschis efter intag av en prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken tros öka med högre dos samt med behandlingens längd. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre- och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av flera missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som behandlats med prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Från och med graviditetsvecka 20 kan ibuprofen orsaka oligohydramnios till följd av nedsatt njurfunktion hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt efter att behandlingen avbryts. Det har även förekommit rapporter om konstriktion av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, vilket i de flesta fall gick tillbaka när behandlingen avbröts. Under den första och andra trimestern av graviditeten ska ibuprofen därför endast användas om det anses absolut nödvändigt. Om ibuprofen används av en kvinna som önskar bli gravid, eller används under den första och andra trimestern av graviditeten, ska dosen vara så låg och behandlingstiden så kort som möjligt. Överväg fosterövervakning för oligohydramnios och konstriktion av ductus arteriosus om fostret exponerats för ibuprofen under flera dagar från och med graviditetsvecka 20. Behandlingen ska sättas ut om oligohydroamnios eller konstriktion av ductus arteriosus upptäcks.

Under den tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare exponera fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig konstriktion/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion som kan leda till njursvikt och oligohydramnios (se ovan).

modern och det nyfödda barnet kan, vid graviditetens slut, exponeras för:

- möjlig förlängning av blödningsstiden, en aggregationshämmande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

Följaktligen är detta läkemedel kontraindicerat under den tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.3).

För paracetamol

En betydande mängd data från gravida kvinnor som använder paracetamol indikerar varken missbildningar eller fetal/neonatal toxicitet. Epidemiologiska studier på neurologisk utveckling hos barn exponerade för paracetamol in utero visar ofullständiga resultat. Paracetamol kan användas under graviditeten om så är kliniskt motiverat, men ska användas med lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid och med lägsta möjliga frekvens.

Amning

Paracetamol utsöndras i bröstmjolk, men inte i en kliniskt signifikant mängd, och tillgängliga publicerade data kontraindicerar inte amning så länge som den rekommenderade dosen inte överskrids.

Ibuprofen och dess metaboliter kan passera över i bröstmjolk i mycket små mängder. Med terapeutiska doser under korttidsbehandling verkar risk för påverkan på barnet osannolik.

Mot bakgrund av ovanstående bevis är det inte nödvändigt att avbryta amningen för korttidsbehandling i rekommenderad dos av detta läkemedel.

Fertilitet

Användning av detta läkemedel kan försämra fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas därför inte till kvinnor som önskar bli gravida. För kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår utredning för infertilitet ska utsättning av läkemedlet övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, sömnhet, trötthet och synrubbingar är möjliga efter intag av NSAID-preparat. Patienter som påverkas ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar med detta läkemedel givet intravenöst och med fasta doskombinationer av paracetamol/ibuprofen givet peroralt (tablett) har inte visat andra biverkningar än biverkningarna av enbart paracetamol eller enbart ibuprofen.

Biverkningarna nedan anges enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och absolut frekvens:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta: Försämring av infektionsrelaterade inflammationer (t.ex. utveckling av nekrotiserande fascit) som sammanfaller med användning av NSAID-preparat har beskrivits.
Blodet och lymfsystemet	Mindre vanliga: Sänkt hemoglobin- och hematokritnivå. Även om ett orsakssamband inte har etablerats har blödningsepisoder (t.ex. epistaxis, menorrhagi) rapporterats under behandling med detta läkemedel. Mycket sällsynta: Hematopoetiska störningar (agranulocytos, anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni och trombocytopeni med eller utan purpura) har rapporterats efter användning av ibuprofen, utan att ha ett klart orsakssamband till detta läkemedel.
Immunsystemet	Mycket sällsynta: Överkänslighetsreaktioner inklusive hudutslag och korsöverkänslighet med sympatomimetika har rapporterats. Mindre vanliga: Andra allergiska reaktioner har också rapporterats, även om orsakssamband inte har fastställts: serumsjuka, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönlein-vaskulit och angioödem.
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta: Vid metabol acidosis är orsakssamband osäkert, då mer än ett läkemedel intogs. Fallet av metabol acidosis uppkom efter intag av 75 g paracetamol, 1,95 g acetylsalicylsyra och en liten mängd flytande hushållsrengöringsmedel. Patienten hade också en anamnes på kramper, vilket författarna rapporterade kan ha bidragit till en ökad laktatnivå som tyder på metabol acidosis.

	<p>Metabola biverkningar har omfattat hypokalemi. Metabola biverkningar inklusive metabol acidosis har rapporterats efter en kraftig överdosering med paracetamol.</p> <p>Mindre vanliga: Gynekomasti, hypoglykemisk reaktion.</p> <p>Ingen känd frekvens: <u>Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap</u></p>
Centrala och perifera nervsystemet	<p>Vanliga: Yrsel, huvudvärk, nervositet.</p> <p>Mindre vanliga: Depression, sömnlöshet, förvirring, emotionell labilitet, somnolens, aseptisk meningit med feber och koma.</p> <p>Sällsynta: Parestesier, hallucinationer, onormala drömmar.</p> <p>Mycket sällsynta: Paradoxal stimulering, optisk neurit, psykomotorisk nedsättning, extrapyramidala effekter, tremor och konvulsioner.</p>
Ögon	<p>Mindre vanliga: Amblyopi (dimsyn och/eller försämrad syn, skotom och/eller förändringar i färgseendet) har förekommit men är oftast reversibelt om behandlingen avbryts. Patienter med ögonbesvär ska få en ögonundersökning som inkluderar central synförmåga.</p>
Öron och balansorgan	<p>Mycket sällsynta: Yrsel</p> <p>Vanliga: Tinnitus (för läkemedel som innehåller ibuprofen).</p>
Hjärtat	<p>Vanliga: Ödem, vätskeretention (vätskeretention vanligtvis reversibelt om behandlingen avbryts).</p> <p>Mycket sällsynta: Hjärtklappning, takykardi, arytmi och andra oregelbundna hjärtrytmer har rapporterats. Hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.</p>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<p>Mindre vanliga: Förtjockning av luftvägssekret. Hos barn som har genomgått tonsillektomi har stridor rapporterats. Hypoxemi har rapporterats.</p> <p>Mycket sällsynta: Respiratorisk reaktivitet, inklusive astma, försämring av astma, bronkospasm och dyspné.</p>
Magtarmkanalen	<p>Vanliga: Buksmärta, diarré, dyspepsi, illamående, magbesvär och kräkningar, gasbildning, förstoppning, mindre blodförlust från magtarmkanalen som kan leda till anemi i enstaka fall.</p> <p>Mindre vanliga: Peptiskt/gastrointestinalt ulcus, perforation eller gastrointestinal blödning, med symtom på melena, hematemes, ibland med dödlig utgång, särskilt hos äldre. Ulcerös stomatit, förvärrad kolit och Crohns sjukdom har rapporterats efter administrering. Några fall av gastrit har setts och pankreatit har rapporterats. Magsyrasjukdomar har rapporterats.</p> <p>Mycket sällsynta: Esofagit, bildning av diafragmaliknande strikturer i tarmarna.</p>
Lever och gallvägar	<p>Mycket sällsynta: Leverskada, i synnerhet</p>

	<p>under långtidsbehandling, leversvikt. Onormal leverfunktion, hepatit och gulsot. Vid överdos kan paracetamol orsaka akut leversvikt, leversvikt, levernekros och leverskada.</p>
Hud och subkutan vävnad	<p>Vanliga: Utslag (inklusive makulopapulösa utslag), klåda.</p> <p>Mycket sällsynta: Håravfall, Hyperhidros, purpura och ljuskänslighet. Exfoliativa dermatoser. Bullösa reaktioner inklusive erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys. Mycket sällsynta fall av allvarliga hudreaktioner har rapporterats. I enstaka fall kan svåra hudinfektioner och mjukvävnadskomplikationer inträffa under varicellainfektion.</p> <p>Ingen känd frekvens: Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom), akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP).</p>
Njurar och urinvägar	<p>Mindre vanliga: Urinretention</p> <p>Sällsynta: Njurvävnadsskada (papillär nekros), särskilt vid långtidsbehandling.</p> <p>Mycket sällsynta: Njurtoxicitet i olika former, inklusive interstitiell nefrit, nefrotiskt syndrom samt akut och kronisk njursvikt. Njurbiverkningar ses oftast efter en överdos, efter kroniskt missbruk (ofta med flera olika analgetika) eller i samband med paracetamolrelaterad levertoxicitet. Akut tubulär nekros inträffar vanligen i samband med leversvikt, men har observerats som ett isolerat fynd i sällsynta fall. En eventuell ökad risk för njurcellskarcinom har även förknippats med kronisk användning av paracetamol. Resultatet av en fallkontrollerad studie av patienter med njursjukdom i slutstadiet tydde på att långvarigt intag av paracetamol kan signifikant öka risken för njursjukdom i slutstadiet, särskilt hos patienter som tar mer än 1 000 mg per dag.</p>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<p>Mindre vanliga: Pyrexia</p> <p>Mycket sällsynta: Trötthet och sjukdomskänsla.</p>
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	<p>Mindre vanliga: Postoperativ blödning efter tonsillektomi har rapporterats.</p>
Undersökningar och provtagningar	<p>Vanliga: Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas och onormala leverfunktionstester med paracetamol. Förhöjt blodkreatinin och blodurea.</p> <p>Mindre vanliga: Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat i blod, förhöjt kreatininfosfokinas i blod, minskat hemoglobin och ökat antal blodplättar.</p> <p>Sällsynta: Förhöjda urinsyrakoncentrationer i blodet.</p>

Beskrivning av utvalda biverkningar

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap

Metabolisk acidosis på grund av högt anjongap till följd av pyroglutamat-relaterad acidosis har observerats hos patienter med riskfaktorer som använder paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-relaterad acidosis kan uppstå till följd av låga nivåer av glutation hos dessa patienter.

Kliniska studier tyder på att användning av ibuprofen, särskilt vid en hög dos (2 400 mg/dag), kan vara förknippad med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Paracetamol

Leverskada och även leversvikt kan inträffa efter överdosering av paracetamol. Symtom på överdosering av paracetamol under de första 24 timmarna är blekhet, illamående, kräkningar, anorexi och buksmärter. Leverskador kan uppträda 12 till 48 timmar efter att läkemedlet intagits. Avvikelse i glukosmetabolismen och metabolisk acidosis kan förekomma. Vid svår förgiftning kan leversvikt utvecklas till encefalopati, koma och dödsfall. Akut njursvikt med akut tubulär nekros kan utvecklas även i frånvaro av allvarliga leverskador. Hjärtarytmi har rapporterats. Leverskada är möjlig hos vuxna som har tagit 10 g eller mer av paracetamol på grund av stora kvantiteter av en toxisk metabolit.

Ibuprofen

Symtom inkluderar illamående, magsmärter och kräkningar, yrsel, konvulsioner och, i sällsynta fall, medvetandeförlust. Kliniska tecken på överdosering med ibuprofen kan vara påverkan på det centrala nervsystemet och respirationssystemet.

Vid svår förgiftning kan metabolisk acidosis förekomma.

Förlängd användningstid vid högre dos än rekommenderad dos eller överdosering kan resultera i renal tubulär acidosis och hypokalemi.

Behandling

Paracetamol

Omedelbar behandling är mycket viktig vid överdosering av paracetamol, även om det inte föreligger några tydliga symtom, på grund av risken för leverskada som kan inträffa några timmar eller till och med dagar senare. Medicinsk behandling förordas utan dröjsmål till patienter som har intagit 7,5 g eller mer av paracetamol under de senaste 4 timmarna. Specifik behandling för att reversera leverskada med en antidot såsom acetylcystein (intravenöst), metionin (peroralt), eller aktivt kol bör inledas så snart som möjligt.

Behandling av överdos av paracetamol bör utföras i enlighet med nationella riktlinjer.

Allvarliga symtom kanske inte visar sig förrän 4 eller 5 dagar efter överdosering och patienterna ska observeras noggrant under en längre tid.

Ibuprofen

Behandlingen ska vara symtomatisk och stödjande och omfatta upprätthållande av fria luftvägar samt övervakning av hjärtfunktion och vitala tecken tills patienten är stabil. Eftersom läkemedlet är surt och utsöndras i urinen är det teoretiskt fördelaktigt att administrera alkaliska ämnen och framkalla diures. Utöver stödjande åtgärder kan användning av peroralt aktivt kol bidra till att minska absorptionen och reabsorptionen av ibuprofen-tabletter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga analgetika och antipyretika, anilider, ATC-kod: N02BE51.

Verkningsmekanism

Även om den exakta platsen och mekanismen för den smärtstillande effekten av paracetamol inte är klart definierade, verkar det som om det framkallar smärtlindring genom höjning av smärtröskeln. Den potentiella mekanismen kan omfatta hämning av kväveoxidvägen medierad av ett flertal neurotransmittorreceptorer, inklusive N-metyl-D-aspartat och substans P.

Ibuprofen är ett propionsyraderivat med analgetisk, antiinflammatorisk och antipyretisk aktivitet. Läkemedlets terapeutiska effekter som NSAID-preparat resulterar från dess hämmande effekt på enzymet cyklooxygenas, vilket leder till minskning av prostaglandinsyntesen.

Experimentella data tyder på att ibuprofen eventuellt kan hämma effekten av låga doser acetylsalicylsyra på trombocyttaggregation kompetitivt när de ges tillsammans. Några farmakodynamiska studier visar att när enstaka doser av ibuprofen 400 mg togs inom 8 timmar före eller inom 30 minuter efter dosering med acetylsalicylsyra med omedelbar frisättning (81 mg) ledde det till minskad effekt av acetylsalicylsyra på bildningen av tromboxan eller trombocyttaggregation. Även om det finns osäkerheter kring extrapolering av dessa data till den kliniska situationen går det inte att utesluta möjligheten att regelbunden, långvarig användning av ibuprofen eventuellt minskar den hjärtskyddande effekten av låga doser acetylsalicylsyra. Ingen kliniskt relevant effekt anses sannolik vid tillfällig användning av ibuprofen (se avsnitt 4.5).

Kliniska prövningar

Kliniska studier som utförts med denna fasta doskombination av paracetamol/ibuprofen omfattade inte patienter ≥ 65 år för att kunna fastställa eventuella skillnader i behandlingssvaret jämfört med yngre patienter.

I en effektstudie i fas III på 276 patienter med måttlig till svår smärta efter operation, gav Comboval en högre grad av smärtlindring än placebo eller jämförbara doser av enbart paracetamol eller ibuprofen.

Analysen av tidsjusterade SPID (sammanlagda skillnader i smärtintensiteten, "Summed Pain Intensity Differences") 0-48 timmar visade att detta läkemedel (medelvärde = 23,41, SE = 2,50) gav mer effektiv smärtlindring än placebo (medelvärde = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (medelvärde = 10,42, SE = 2,50) eller ibuprofen (medelvärde = 9,51, SE = 2,49) ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Comboval ges som en infusion under 15 minuter och maximal plasmakoncentration av varje läkemedel nås i slutet av infusionen. De båda aktiva läkemedlen i detta läkemedel når maximala plasmanivåer inom samma tid och har liknande halveringstid i plasma (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ timmar, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ timmar).

De farmakokinetiska parametrarna för Comboval, som fastställts i en studie på 29 friska försökspersoner, presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Medelvärde (SD) för farmakokinetiska parametrar för paracetamol och ibuprofen i varje Behandlingsgrupp

<i>Paracetamol</i>	Behandling (Medelvärde ± SD)			
	Comboval i.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol i.v. i.v. infusion, 15 minuter	Comboval Halv dos i.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/ Ibuprofen tabletter Oral tablett
C_{max} (ng/ml)	26 709,57 ± 5 814,74	26 236,06 ± 5 430,52	12 880,39 ± 2 553,15	14 907,16 ± 6 255,10
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	37 553,97 ± 9 816,96	35 846,20 ± 8 734,15	18 327,40 ± 4 758,34	34 980,80 ± 9 430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	39 419,95 ± 10 630,63	37 651,43 ± 9 454,60	19 337,01 ± 5 146,46	37 023,82 ± 10 388,31
T_{max} (h)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	Comboval i.v. infusion, 15 minuter	Ibuprofen i.v. i.v. infusion, 15 minuter	Comboval Halv dos i.v. infusion, 15 minuter	Paracetamol/ Ibuprofen tabletter Oral tablett
C_{max} (ng/ml)	39 506,69 ± 6 874,06	40 292,97 ± 7 460,04	20 352,05 ± 3 090,87	19 637,38 ± 5 178,29
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	73 492,69 ± 16 509,61	72 169,59 ± 15 608,70	39 642,48 ± 9 679,16	70 417,75 ± 16 260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	74 743,31 ± 17 388,69	73 410,65 ± 16 500,76	40 333,88 ± 10 240,30	72 202,48 ± 17 445,46
T_{max} (h)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	0,25 (slutet av infusionen)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Anmärkning: **Paracetamol/Ibuprofen** tabletter = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmdragerade tabletter.

Farmakokinetiska parametrar var likartade efter en engångsdos av den fasta doskombinationen av paracetamol/ibuprofen administrerat antingen intravenöst eller peroralt, förutom att C_{max} av den intravenösa beredningen var två gånger värdet för den perorala beredningen och, som förväntat, uppnåddes T_{max} efter intravenös administrering mycket snabbare (efter 15 minuter) än med den orala beredningen.

Distribution

Paracetamol distribueras i de flesta kroppsvävnader. Ibuprofen är i hög grad bundet (90-99 %) till plasmaproteiner.

Metabolism

Paracetamol metaboliseras i hög utsträckning i levern och utsöndras i urinen, huvudsakligen som inaktiv glukuronid och sulfatkonjugat. Mindre än 5 % utsöndras oförändrat. Metaboliterna hos paracetamol omfattar en mindre hydroxylerad mellanprodukt med levertoxisk aktivitet. Denna aktiva mellanprodukt avgiftas genom konjugering med glutation, men kan vid överdosering av paracetamol ackumuleras och orsaka allvarlig och även irreversibel leverskada om tillståndet inte behandlas.

Ibuprofen metaboliseras i stor utsträckning i levern till inaktiva substanser, huvudsakligen genom glukuronidering.

I en klinisk studie med engångsdos utvärderades ibuprofens effekt på den oxidativa metabolismen hos paracetamol hos friska, fastande försökspersoner. Studieresultaten visade att ibuprofen inte påverkade mängden paracetamol som genomgick oxidativ metabolism, eftersom mängden paracetamol och dess metaboliter (merkapturat-, cystein-, glukuronid- och sulfatparacetamol) liknade den hos paracetamol när det administreras ensamt eller vid samtidig administrering av ibuprofen (som en fast kombination).

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för paracetamol varierar från cirka 1 till 3 timmar.

Både de inaktiva metaboliterna och en liten mängd oförändrat ibuprofen utsöndras snabbt och fullständigt via njurarna, och 95 % av den administrerade dosen elimineras i urinen inom fyra timmar efter intaget. Elimineringshalveringstiden för ibuprofen är 1,9 till 2,2 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I endosstudier och studier med upprepad dosering avseende toxicitet som utfördes på råttor ökade inte risken för gastrointestinal eller renal toxicitet vid samtidig administrering av paracetamol och ibuprofen i en kvot som stämde överens med den hos Comboval (dvs. paracetamol/ibuprofen i förhållandet 3,3:1) och vid dosnivåer som ungefärligen motsvarade de som patienter skulle uppnå vid användning av detta läkemedel vid högsta rekommenderade dos.

Effekten av enstaka intravenösa eller perivenösa doser av Comboval i en studie av akut lokal irritation på hankaniner visade att detta läkemedel har liten potential att framkalla lokal irritation när det administreras intravenöst i den rekommenderade dosnivån. När en blodkompatibilitetsanalys utfördes *in vitro* observerades ingen ytterligare hemolys, flockulering/utfällning av plasmaprotein eller trombocytaggregation med Comboval än med enbart paracetamol i.v. eller ibuprofen i.v.

Ibuprofen

Subkronisk och kronisk toxicitet för ibuprofen i djurförsök visade främst på skador och ulcerationer i magtarmkanalen. *In vitro*- och *in vivo*-studier visade inga kliniskt relevanta belägg för mutagen potential för ibuprofen. Vid studier på råttor och mus sågs inga karcinogena effekter av ibuprofen. Ibuprofen hämmade ovulationen hos kanin och orsakade implantationsstörningar hos ett flertal arter (kanin, råttor och mus). Experimentella studier har visat att ibuprofen passerar placenta. Efter administrering av modertoxiska doser observerades en ökad incidens av missbildningar (ventrikulär septumdefekt).

Paracetamol

Paracetamol i levertoxiska doser visade genotoxisk och karcinogen potential (lever- och blåstumörer) hos mus och råttor. Det anses dock att denna genotoxiska och karcinogena aktivitet är relaterad till förändringar i metabolismen hos paracetamol i höga doser/koncentrationer och att den inte utgör någon risk för klinisk användning.

Gångse studier utförda enligt gällande standarder för utvärdering av toxiska effekter på reproduktionsförmåga och utveckling saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cysteinhydrokloridmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Mannitol
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 ml injektionsflaskor av ofärgat typ II-glas med grå brombutylgummipropp och ett snäpplock i aluminium i en förpackning med 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

För att extrahera lösning, använd en 0,8 mm nål (21-gauge nål) och perforera proppen vertikalt vid specificerad plats.

För patienter som väger mindre än 50 kg, där en hel flaska (100 ml) inte behövs, bör rätt mängd infuseras och resterande lösning kasseras.

Kontrollera lösningen visuellt för partiklar och missfärgning före administrering, när lösning och förpackning gör det möjligt. Om synliga, grumliga partiklar, missfärgning eller främmande partiklar observeras ska lösningen inte användas.

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med spädningsmedel. Om mindre än en hel injektionsflaska används för en dos ska den korrekta mängden infunderas och återstående lösning kasseras (se även avsnitt 4.2).

Detta läkemedel ska endast användas till en patient vid ett och samma tillfälle. Detta läkemedel innehåller inte något antimikrobiellt konserveringsmedel. Oanvänd lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire Aguettant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38293

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.02.2025