

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Combogesic 10 mg/ml + 3 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml περιέχει 10 mg παρακεταμόλης και διϋδρικής νατριούχου ιβουπροφαίνης που αντιστοιχούν σε 3 mg ιβουπροφαίνης.

Ένα φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 1000 mg παρακεταμόλης και διϋδρικής νατριούχου ιβουπροφαίνης που αντιστοιχούν σε 300 mg ιβουπροφαίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Νάτριο 35 mg ανά 100 ml (0,35 mg/ml).

Νάτριο 1,52 mmol ανά 100 ml (0,0152 mmol/ml).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα, χωρίς ορατά σωματίδια, με pH 6,3-7,3 και οσμωτικότητα 285- 320 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Combogesic ενδείκνυται σε ενήλικες για τη βραχυπρόθεσμη συμπτωματική θεραπεία του οξέος μέτριου πόνου, όταν η ενδοφλέβια οδός χορήγησης θεωρείται κλινικά απαραίτητη και/ή όταν δεν είναι δυνατές άλλες οδοί χορήγησης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για ενδοφλέβια χορήγηση και βραχυπρόθεσμη χρήση μόνο για μέγιστο διάστημα δύο ημερών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενήλικες (βάρους > 50 kg)

Χορηγήστε ένα φιαλίδιο (100 ml) Combogesic με έγχυση 15 λεπτών κάθε 6 ώρες, όπως απαιτείται. Μην υπερβαίνετε τη συνολική ημερήσια δόση των τεσσάρων φιαλιδίων (400 ml), η οποία ισοδυναμεί με 4000 mg (4 g) παρακεταμόλης και 1200 mg ιβουπροφαίνης.

Ενήλικες (βάρους ≤ 50 kg)

Οι ενήλικες βάρους 50 kg ή λιγότερο θα πρέπει να λαμβάνουν δόση ανάλογη με το βάρος τους, σε δοσολογία 1,5 ml/kg (15 mg/kg παρακεταμόλης + 4,5 mg/kg ιβουπροφαίνης), με έγχυση 15 λεπτών κάθε 6 ώρες, όπως απαιτείται. Αυτό ισοδυναμεί με μια μέγιστη εφάπαξ δόση 75 ml (απορρίψτε το φάρμακο που απομένει στο φιαλίδιο) και μια συνολική ημερήσια δόση 3000 mg (3 g) παρακεταμόλης και 900 mg ιβουπροφαίνης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Combogesic αντενδείκνυται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η επιλογή δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά, συνήθως ξεκινώντας από το κατώτερο όριο του δοσολογικού εύρους, αντανακλώντας τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας, και την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων ή άλλης φαρμακευτικής αγωγής.

Οι ηλικιωμένοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης των σοβαρών συνεπειών των ανεπιθύμητων ενεργειών. Εάν θεωρείται απαραίτητη η χορήγηση ΜΣΑΦ, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη δυνατή διάρκεια. Η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να διακόπτεται εάν δεν παρατηρείται όφελος ή εμφανίζεται δυσανεξία. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά για γαστρεντερική αιμορραγία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ΜΣΑΦ.

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ιβουπροφαίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Η δοσολογία πρέπει να αξιολογείται για κάθε περίπτωση χωριστά. Η αρχική δόση θα πρέπει να μειώνεται σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να χρησιμοποιείται για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια, η οποία απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση παρακεταμόλης σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, ακόμη και σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Σε ασθενείς με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ηπατοτοξικότητα, όπως ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια, χρόνιο αλκοολισμό, χρόνιο υποσιτισμό (χαμηλά αποθέματα γλουταθειόνης στο ήπαρ) ή αφυδάτωση, δεν θα πρέπει να υπερβαίνεται η συνολική ημερήσια δόση των 3000 mg (3 g) παρακεταμόλης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3). Ένας ασθενής με συμπτώματα και/ή σημεία που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία ή με μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών εξετάσεων, θα πρέπει να αξιολογείται για ενδείξεις ανάπτυξης πιο σοβαρής ηπατικής αντίδρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιβουπροφαίνη και το Combogesic θα πρέπει να διακοπεί. Εάν εμφανιστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα που συνάδουν με ηπατική νόσο, ή εάν εμφανιστούν συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα, κ.λπ), το Combogesic θα πρέπει να διακοπεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Combogesic θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 15 λεπτών.

Όπως συμβαίνει με όλα τα διαλύματα για έγχυση που διατίθενται σε γυάλινα φιαλίδια, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι απαιτείται στενή παρακολούθηση κυρίως κατά το τέλος της έγχυσης, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Αυτή η παρακολούθηση στο τέλος της έγχυσης ισχύει συγκεκριμένα για την κεντρική οδό έγχυσης, προκειμένου να αποφευχθεί η εμβολή αέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Αυτό το προϊόν αντενδείκνυται για χρήση:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην παρακεταμόλη, την ιβουπροφαίνη, άλλα ΜΣΑΦ ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA Κατηγορία IV)
- σε ασθενείς με ενεργό αλκοολισμό, καθώς η χρόνια υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να προδιαθέσει τους ασθενείς σε ηπατοτοξικότητα (λόγω του συστατικού της παρακεταμόλης)

- σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει άσθμα, κνίδωση ή αλλεργικού τύπου αντιδράσεις μετά τη λήψη ακετυλοσαλικυλικού οξέος ή άλλων ΜΣΑΦ
- σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης που σχετίζεται με παλαιότερη θεραπεία με ΜΣΑΦ
- σε ασθενή με ενεργή, ή ιστορικό υποτροπιάζουσας πεπτικής εξέλκωσης/αιμορραγίας (δύο ή περισσότερα διακριτά επεισόδια αποδεδειγμένης εξέλκωσης ή αιμορραγίας)
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4.)
- σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή ή άλλη ενεργή αιμορραγία
- σε ασθενείς με διαταραχές της πήξης του αίματος και καταστάσεις που συνεπάγονται αυξημένη τάση αιμορραγίας
- σε ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση (που προκαλείται από έμετο, διάρροια ή ανεπαρκή πρόσληψη υγρών)
- κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.6)
- σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τη μικρότερη διάρκεια, η οποία είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Αυτό το φάρμακο προορίζεται για βραχυπρόθεσμη χρήση και δεν συνιστάται για χρήση πέραν των 2 ημερών.

Η χρήση του Combogesic ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφεύγεται.

Για την αποφυγή του κινδύνου υπερδοσολογίας,

- ελέγξτε ότι τα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα δεν περιέχουν παρακεταμόλη ή ΜΣΑΦ,
- παρατηρήστε τις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2).

Καρδιαγγειακά θρομβωτικά συμβάντα

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα) ενδέχεται να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Συνολικά, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι η χαμηλή δόση ιβουπροφαίνης (π.χ. 1200 mg/ημέρα) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ ΙΙ-ΙΙΙ), εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο, και/ή εγκεφαλοαγγειακή νόσο θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με ιβουπροφαίνη, μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και θα πρέπει να αποφεύγονται οι υψηλές δόσεις (2400 mg/ημέρα).

Θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή επίσης πριν από την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα), ιδιαίτερα εάν απαιτούνται υψηλές δόσεις ιβουπροφαίνης (2400 mg/ημέρα).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση παρακεταμόλης σε υψηλότερες από τις συνιστώμενες δόσεις μπορεί να οδηγήσει σε ηπατοτοξικότητα, ακόμη και σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Επίσης, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή ιστορικό ηπατικής νόσου, και οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ιβουπροφαίνη ή παρακεταμόλη, θα πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς έχει αναφερθεί ότι η ιβουπροφαίνη έχει μικρή και παροδική επίδραση στα ηπατικά ένζυμα. Συνιστάται μείωση της δόσης σε ασθενείς που εμφανίζουν ενδείξεις επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένου του ίκτερου και περιστατικών θανατηφόρου ηπατίτιδας, αν και σπάνιες, έχουν αναφερθεί με την ιβουπροφαίνη καθώς και με άλλα ΜΣΑΦ. Εάν εξακολουθούν να παρατηρούνται μη φυσιολογικές τιμές των ηπατικών εξετάσεων ή επιδεινωθούν, ή εάν

εμφανιστούν κλινικά σημεία και συμπτώματα που συνάδουν με ανάπτυξη ηπατικής νόσου, ή εάν εμφανιστούν συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. ηωσινοφιλία, εξάνθημα, κ.λπ.), θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της ιβουπροφαίνης. Έχει αναφερθεί ότι και τα δύο δραστικά φάρμακα προκαλούν ηπατοτοξικότητα, ακόμη και ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα η παρακεταμόλη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο χωρίς προσαρμογή της δοσολογίας. Υπάρχει ελάχιστος κίνδυνος τοξικότητας από την παρακεταμόλη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, για την ιβουπροφαίνη συστατικό αυτού του προϊόντος, θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με ιβουπροφαίνη σε ασθενείς με αφυδάτωση. Οι δύο κύριοι μεταβολίτες της ιβουπροφαίνης απεκκρίνονται κυρίως στα ούρα και η νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει στη συσσώρευσή τους. Η σημασία αυτού είναι άγνωστη. Έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν διάφορες μορφές νεφροτοξικότητας: διάμεση νεφρίτιδα, νεφρικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια. Η νεφρική δυσλειτουργία από τη χρήση ιβουπροφαίνης είναι συνήθως αναστρέψιμη. Σε ασθενείς με νεφρική, καρδιακή ή ηπατική δυσλειτουργία, σε εκείνους που λαμβάνουν διουρητικά και αναστολείς ACE και στους ηλικιωμένους, απαιτείται προσοχή καθώς η χρήση των ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί σε εκείνους τους ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.3).

Συνδυαστική χρήση αναστολέων ACE ή ανταγωνιστών του υποδοχέα αγγειοτενσίνης, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και θειαζιδικών διουρητικών

Η ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμάκου αναστολέα του ACE (αναστολέας ACE ή ανταγωνιστής υποδοχέα αγγειοτενσίνης), ενός αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (ΜΣΑΦ ή αναστολέας COX-2) και θειαζιδικού διουρητικού αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής δυσλειτουργίας. Περιλαμβάνεται η χρήση προϊόντων σταθερού συνδυασμού που περιέχουν περισσότερες από μία κατηγορίες φαρμάκων. Η συνδυασμένη χρήση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να συνοδεύεται από αυξημένη παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού, ιδιαίτερα κατά την έναρξη του συνδυασμού. Ο συνδυασμός φαρμάκων από αυτές τις τρεις κατηγορίες θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς ή εκείνους με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να χρησιμοποιείται για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια, η οποία απαιτείται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Συνιστάται προσοχή όσον αφορά τη χρήση της ιβουπροφαίνης καθώς δεν πρέπει να λαμβάνεται από ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι συννοσηρότητες και οι συγχορηγούμενες αγωγές λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδιαίτερα καρδιακής ανεπάρκειας, γαστρεντερικής εξέλκωσης και νεφρικής δυσλειτουργίας.

Αιματολογικές επιδράσεις

Σπάνια έχουν αναφερθεί δυσκρασίες αίματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ιβουπροφαίνη θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική αιματολογική παρακολούθηση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Ως συνήθης πρακτική κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης, συνιστάται στενή παρακολούθηση του ασθενούς, ειδικά στην αρχή της έγχυσης για την ανίχνευση τυχόν αναφυλακτικής αντίδρασης που προκαλείται από τη δραστική ουσία ή τα έκδοχα.

Σπάνια παρατηρούνται σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλακτική καταπληξία). Στα πρώτα σημεία αντίδρασης υπερευαισθησίας ύστερα από τη χορήγηση του Combogesic, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί και πρέπει να χορηγηθεί συμπτωματική θεραπεία. Πρέπει να ξεκινήσει η λήψη ιατρικώς απαιτούμενων μέτρων, σύμφωνα με τα συμπτώματα, από εξειδικευμένο προσωπικό.

Διαταραχές της πήξης

Όπως και τα άλλα ΜΣΑΦ, η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων. Η ιβουπροφαίνη έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει τον χρόνο αιμορραγίας (αλλά εντός του φυσιολογικού εύρους), σε φυσιολογικά άτομα. Επειδή αυτή η παρατεταμένη αιμορραγία μπορεί να είναι υπερβολική σε ασθενείς

με υποκειμένες διαταραχές της αιμόστασης, τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε άτομα με εγγενείς διαταραχές της πήξης και σε άτομα που λαμβάνουν αντιπηκτική θεραπεία. Οι ασθενείς με διαταραχές της πήξης ή εκείνοι που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση πρέπει να παρακολουθούνται. Απαιτείται ειδική ιατρική επαγρύπνηση για τους ασθενείς αμέσως μετά από μία μείζονος σημασίας χειρουργική επέμβαση.

Γαστρεντερικά συμβάντα

Γαστρεντερική αιμορραγία, εξέλκωση ή διάτρηση, που μπορεί να είναι θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, εξέλκωσης ή διάτρησης είναι υψηλότερος με την αύξηση της δόσης των ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν συνοδεύεται από αιμορραγία ή διάτρηση (βλ. παράγραφο 4.3), και στους ηλικιωμένους. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ξεκινήσουν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη διαθέσιμη δόση.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο συνδυαστικής θεραπείας με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων) για αυτούς τους ασθενείς, και επίσης για ασθενείς που απαιτούν ταυτόχρονη χορήγηση χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που ενδέχεται να αυξήσουν τον γαστρεντερικό κίνδυνο (βλ. παρακάτω και παράγραφο 4.5). Οι ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδιαίτερα οι ηλικιωμένοι, θα πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα κοιλιακά συμπτώματα (ειδικά τη γαστρεντερική αιμορραγία) ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας.

Θα πρέπει να συνιστάται προσοχή για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εξέλκωσης ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως η βαρφαρίνη, εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.5).

Λόγω του συστατικού της ιβουπροφαίνης, το Combogesic θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής νόσου (ελκώδης κολίτιδα, νόσος του Crohn) καθώς και σε ασθενείς με πορφυρία.

Οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ, ειδικά γαστρεντερική αιμορραγία και διάτρηση η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 4.2).

Εάν υπάρχουν ενδείξεις γαστρεντερικής αιμορραγίας ή εξέλκωσης, θα πρέπει να διακοπεί η λήψη αυτού του προϊόντος.

Υπέρταση

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσουν σε νέα υπέρταση ή επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρτασης και οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιυπερτασικά φάρμακα με ΜΣΑΦ μπορεί να έχουν μειωμένη αντιυπερτασική ανταπόκριση. Συνιστάται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση ΜΣΑΦ σε ασθενείς με υπέρταση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ και σε τακτά χρονικά διαστήματα εφεξής.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Έχει παρατηρηθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ, επομένως συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση υγρών ή καρδιακή ανεπάρκεια.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Τα ΜΣΑΦ μπορεί πολύ σπάνια να προκαλέσουν σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αποφολιδωτική δερματίτιδα, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα και εμφανίζονται χωρίς προειδοποίηση. Έχει αναφερθεί οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP) σε σχέση με τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη. Οι ασθενείς φαίνεται ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυτών των αντιδράσεων στα αρχικά στάδια της θεραπείας. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η έναρξη της αντίδρασης εμφανίζεται εντός του

πρώτου μήνα της θεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και να συμβουλευονται τον γιατρό τους κατά την πρώτη εμφάνιση ενός δερματικού εξανθήματος ή οποιουδήποτε άλλου σημείου υπερευαισθησίας.

Κατ' εξαίρεση, η ανεμευλογιά μπορεί να προκαλέσει σοβαρές λοιμώδεις επιπλοκές στο δέρμα και τους μαλακούς ιστούς. Έως σήμερα, δεν μπορεί να αποκλειστεί η συνεισφορά των ΜΣΑΦ στην επιδείνωση αυτών των λοιμώξεων. Επομένως, συνιστάται η αποφυγή της χρήσης του Combogesic σε περίπτωση ανεμευλογιάς.

Προϋπάρχον άσθμα

Τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άσθμα ευαίσθητο στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με προϋπάρχον άσθμα.

Οφθαλμικές επιδράσεις

Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες οφθαλμικές επιδράσεις με τα ΜΣΑΦ. Συνεπώς, οι ασθενείς που εμφανίζουν διαταραχές της όρασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη θα πρέπει να υποβληθούν σε οφθαλμιατρική εξέταση.

Άσηπτη μηνιγγίτιδα

Για τα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη, έχει αναφερθεί άσηπτη μηνιγγίτιδα μόνο σπάνια, συνήθως αλλά όχι πάντα σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) ή άλλες διαταραχές του συνδετικού ιστού.

Πιθανές επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

Χρησιμοποιώντας τα τρέχοντα αναλυτικά συστήματα, η παρακεταμόλη δεν επηρεάζει τις εργαστηριακές δοκιμές. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες μέθοδοι με τις οποίες υπάρχει πιθανότητα παρεμβολής στα εργαστηριακά αποτελέσματα, όπως περιγράφεται παρακάτω:

Εξετάσεις ούρων

Η παρακεταμόλη σε θεραπευτικές δόσεις μπορεί να επηρεάσει τον προσδιορισμό του 5-υδροξυινδολοξικού οξέος (5HIAA), οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Τα ψευδή αποτελέσματα μπορούν να αποτραπούν αποφεύγοντας την πρόσληψη παρακεταμόλης αρκετές ώρες πριν και κατά τη διάρκεια της συλλογής του δείγματος ούρων.

Κάλυψη των συμπτωμάτων υποκείμενων λοιμώξεων

Το Combogesic μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα της λοίμωξης, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστερημένη έναρξη της κατάλληλης θεραπείας και με αυτόν τον τρόπο να επιδεινώσει την έκβαση της λοίμωξης. Αυτό έχει παρατηρηθεί στη βακτηριακή πνευμονία της κοινότητας και σε βακτηριακές επιπλοκές της ανεμευλογιάς. Όταν το Combogesic χορηγείται για την ανακούφιση του πόνου σε σχέση με τη λοίμωξη, συνιστάται η παρακολούθηση της λοίμωξης. Σε μη νοσοκομειακά περιβάλλοντα, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί γιατρό εάν τα συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινωθούν.

Παρατεταμένη χρήση αναλγητικών

Κατά την παρατεταμένη χρήση αναλγητικών, ενδέχεται να εμφανιστεί κεφαλαλγία η οποία δεν πρέπει να αντιμετωπιστεί με αύξηση της δόσης του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ειδικές προφυλάξεις

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση κυκλοοξυγονάσης/προσταγλανδίνης μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της γονιμότητας των γυναικών επηρεάζοντας την ωορρηξία. Αυτό είναι αναστρέψιμο με τη διακοπή του φαρμάκου.

Η ιβουπροφαίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από αυστηρή αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου σε ασθενείς με συγγενή διαταραχή του μεταβολισμού της πορφυρίνης (π.χ. οξεία διαλείπουσα πορφυρία).

Μέσω της ταυτόχρονης κατανάλωσης αλκοόλ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη δραστική ουσία, ιδιαίτερα εκείνες που αφορούν τη γαστρεντερική οδό ή το κεντρικό νευρικό σύστημα, μπορεί να αυξηθούν κατά τη χρήση ΜΣΑΦ.

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ορισμένες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν:

- Σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν αλλεργική αντίδραση σε άλλες ουσίες, καθώς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας κατά τη χρήση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Σε ασθενείς που πάσχουν από αλλεργική ρινίτιδα, ρινικούς πολύποδες ή χρόνιες αποφρακτικές διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, καθώς έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης. Μπορεί να εμφανιστούν ως κρίσεις άσθματος (αποκαλείται αναλγητικό άσθμα), οίδημα Quincke ή κνίδωση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 35,06 mg νατρίου ανά φιαλίδιο των 100 ml, που ισοδυναμούν με 1,75% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να λαμβάνεται μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παρακεταμόλη, ιβουπροφαίνη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ, σαλικυλικά ή με οποιαδήποτε άλλα αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), εκτός εάν παρασχεθούν με ιατρική οδηγία.

Ιβουπροφαίνη:

Όπως με άλλα προϊόντα που περιέχουν ιβουπροφαίνη, οι ακόλουθοι συνδυασμοί με Combogesic θα πρέπει να αποφεύγονται:

- *Η ομάδα δικουμαρόλης:* Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τη δράση αντιπηκτικών όπως η βαρφαρίνη. Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η ιβουπροφαίνη ενισχύει την επίδραση της βαρφαρίνης στον χρόνο αιμορραγίας. Τα ΜΣΑΦ και η ομάδα δικουμαρόλης μεταβολίζονται από το ίδιο ένζυμο, CYP2C9.
- *Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες:* Τα ΜΣΑΦ δεν θα πρέπει να συνδυάζονται με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες όπως η τικλοπιδίνη λόγω της πρόσθετης αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων (βλ. παρακάτω).
- *Μεθοτρεξάτη:* Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη σωληναριακή έκκριση της μεθοτρεξάτης και μπορεί επίσης να εμφανιστεί ως αποτέλεσμα κάποια μεταβολική αλληλεπίδραση με μειωμένη κάθαρση μεθοτρεξάτης. Ο κίνδυνος πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ ενός ΜΣΑΦ και της μεθοτρεξάτης θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη θεραπεία με χαμηλή δόση μεθοτρεξάτης, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Κάθε φορά που χορηγείται συνδυαστική θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ΜΣΑΦ σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη εντός 24 ωρών, καθώς τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν, οδηγώντας σε αυξημένη τοξικότητα. Επομένως, κατά τη χορήγηση θεραπείας με υψηλή δόση μεθοτρεξάτης θα πρέπει πάντα να αποφεύγεται η συνταγογράφηση ΜΣΑΦ.
- *Ακετυλοσαλικυλικό:* Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης και ακετυλοσαλικυλικού οξέος γενικά δεν συνιστάται λόγω της πιθανότητας αυξημένης εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων κατά την ταυτόχρονη χορήγησή τους. Παρόλο που υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την παρέκταση αυτών των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την τακτική, μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης. Καμία κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 5.1).
- *Λίθιο:* Η ιβουπροφαίνη μειώνει τη νεφρική κάθαρση του λιθίου, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του λιθίου στον ορό. Ο συνδυασμός θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός κι αν μπορούν να πραγματοποιηθούν συχνοί έλεγχοι του λιθίου στον ορό και πιθανή μείωση της δόσης του λιθίου.
- *Καρδιοτονωτικοί γλυκοζίτες:* Τα ΜΣΑΦ μπορούν να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια, να μειώσουν τη σπειραματική διήθηση και να αυξήσουν τα επίπεδα των καρδιοτονωτικών γλυκοζιτών πλάσματος (π.χ. διγοξίνη).
- *Μιφεπριστόνη:* Θεωρητικά, μπορεί να παρατηρηθεί μείωση της αποτελεσματικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος λόγω της ιδιότητας των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων

(ΜΣΑΦ), συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, να αναστέλλουν τις προσταγλανδίνες. Περιορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η συγχρόνηση ΜΣΑΦ την ημέρα της χορήγησης προσταγλανδινών δεν επηρεάζει αρνητικά τις επιδράσεις της μίφελιστίνης ή της προσταγλανδίνης στην ωρίμανση του τραχήλου ή στη συσταλτικότητα της μήτρας και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού τερματισμού της κύησης.

- *Αναστολείς του ACE και ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II*: Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, συνήθως αναστρέψιμης, σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. αφυδατωμένοι και/ή ηλικιωμένοι ασθενείς) όταν χορηγείται θεραπεία με αναστολείς του ACE ή ανταγωνιστές της αγγειοτενσίνης-II σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2. Επομένως, ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι επαρκώς ενυδατωμένοι και να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία μετά την έναρξη συνδυαστικής θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).
- *B-αποκλειστές*: Τα ΜΣΑΦ εξουδετερώνουν την αντιυπερτασική δράση των φαρμάκων που αναστέλλουν τον β-αδρενοϋποδοχέα.
- *Σουλφονουλορίες*: Υπάρχουν σπάνιες αναφορές υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε φαρμακευτική αγωγή με σουλφονουλορίες και λαμβάνουν ιβουπροφαίνη.
- *Ζιδοβουδίνη*: Υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αιμάρθρων και αιματώματος σε αιμοφιλικούς HIV (+) που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ζιδοβουδίνη και ιβουπροφαίνη.
- *Αντιβιοτικά κινολόνης*: Τα δεδομένα από ζώα υποδεικνύουν ότι τα ΜΣΑΦ μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης σπασμών που σχετίζεται με τα αντιβιοτικά κινολόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ και κινολόνες μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σπασμών.
- *Θειαζίδες, παρασκευάσματα που σχετίζονται με θειαζίδες και διουρητικά αγκύλης*: Τα ΜΣΑΦ μπορούν να εξουδετερώσουν τη διουρητική δράση της φουροσεμίδης και της βουμετανίδης, πιθανώς μέσω της αναστολής της σύνθεσης προσταγλανδινών. Μπορούν επίσης να εξουδετερώσουν την αντιυπερτασική επίδραση των θειαζιδών.
- *Καλιοσυντηρητικά διουρητικά*: Η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να οδηγήσει σε υπερκαλιαιμία.
- *Αμινογλυκοσίδες*: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν την απέκκριση των αμινογλυκοσιδών.
- *Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs)*: Οι SSRIs και τα ΜΣΑΦ συνεπάγονται αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, π.χ. από τη γαστρεντερική οδό. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται με τη συνδυαστική θεραπεία. Ο μηχανισμός μπορεί ενδεχομένως να συνδέεται με μειωμένη πρόσληψη σεροτονίνης στα αιμοπετάλια (βλ. παράγραφο 4.4).
- *Κυκλοσπορίνη*: Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ και κυκλοσπορίνης θεωρείται ότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας λόγω της μειωμένης σύνθεσης προστακυκλινών στους νεφρούς. Επομένως, στην περίπτωση της συνδυαστικής θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά.
- *Καπτοπρίλη*: Πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η ιβουπροφαίνη εξουδετερώνει τη δράση της καπτοπρίλης στην απέκκριση του νατρίου.
- *Τακρόλιμους*: Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ και τακρόλιμους θεωρείται ότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο νεφροτοξικότητας λόγω της μειωμένης σύνθεσης προστακυκλινών στους νεφρούς. Επομένως, στην περίπτωση της συνδυαστικής θεραπείας, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά.
- *Κορτικοστεροειδή*: Η ταυτόχρονη θεραπεία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικής εξέλκωσης ή αιμορραγίας.
- *Αναστολείς CYP2C9*: Η ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης με αναστολείς του CYP2C9 μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην ιβουπροφαίνη (υπόστρωμα CYP2C9). Μια μελέτη με βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη (αναστολείς του CYP2C9) έχει δείξει αυξημένη έκθεση σε S(+)-ιβουπροφαίνη κατά περίπου 80 έως 100%. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της ιβουπροφαίνης κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP2C9, ιδιαίτερα όταν χορηγείται υψηλή δόση ιβουπροφαίνης σε συνδυασμό με βορικοναζόλη ή φλουκοναζόλη.
- *Φαινυτοΐνη*: Τα επίπεδα της φαινυτοΐνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν κατά την ταυτόχρονη θεραπεία με ιβουπροφαίνη και επομένως ο κίνδυνος τοξικότητας μπορεί να αυξηθεί.
- *Προβενεσίδη και σουλφινπυραζόνη*: Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν προβενεσίδη ή σουλφινπυραζόνη μπορεί να καθυστερήσουν την απέκκριση της ιβουπροφαίνης.
- *Εκχυλίσματα βοτάνων*: Το Ginkgo biloba μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο αιμορραγίας με τα ΜΣΑΦ.

Παρακεταμόλη:

- Η προβενεσίδη αναστέλλει τη δέσμευση της παρακεταμόλης στο γλυκουρονικό οξύ, οδηγώντας έτσι σε μείωση της κάθαρσης της παρακεταμόλης κατά έναν παράγοντα της τάξης του 2. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα προβενεσίδη, η δόση της παρακεταμόλης θα πρέπει να μειωθεί.
- Φάρμακα επαγωγής ενζύμων όπως ορισμένα αντιεπιληπτικά (φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη) μείωσαν την AUC πλάσματος της παρακεταμόλης σε περίπου 60% σε φαρμακοκινητικές μελέτες. Άλλες ουσίες με ιδιότητες επαγωγής ενζύμων (δηλαδή ριφαμπικίνη, *Hypericum*) θα μπορούσαν επίσης να οδηγήσουν σε μειωμένες συγκεντρώσεις παρακεταμόλης. Επίσης, ο κίνδυνος ηπατικής βλάβης κατά τη διάρκεια θεραπείας με τη μέγιστη συνιστώμενη δόση παρακεταμόλης είναι πιθανώς υψηλότερος σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα επαγωγής ενζύμων.
- Η ζιδοβουδίνη μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της παρακεταμόλης και αντιστρόφως, γεγονός το οποίο μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα και των δύο.
- Αντιπηκτικά φάρμακα (βαρφαρίνη) - μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης εάν η παρακεταμόλη και τα αντιπηκτικά λαμβάνονται για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.
- Έχει αναφερθεί σοβαρή ηπατοτοξικότητα σε θεραπευτικές δόσεις ή μέτρια υπερδοσολογία παρακεταμόλης σε ασθενείς που λαμβάνουν ισονιαζίδη ως μονοθεραπεία ή μαζί με άλλα φάρμακα για τη φυματίωση
- Η παρακεταμόλη μπορεί να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική της χλωραμφενικόλης. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων της χλωραμφενικόλης πλάσματος εάν η παρακεταμόλη συνδυαστεί με ενέσιμη θεραπεία με χλωραμφενικόλη.
- Η αιθυλική αλκοόλη ενισχύει την τοξικότητα της παρακεταμόλης, πιθανώς μέσω της επαγωγής της παραγωγής ηπατοτοξικών προϊόντων που προέρχονται από παρακεταμόλη.

Επιδράσεις σε εργαστηριακές εξετάσεις

Η πρόσληψη παρακεταμόλης μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις ουρικού οξέος χρησιμοποιώντας φωσφοτυγγειακό οξύ και τις εξετάσεις σακχάρου αίματος χρησιμοποιώντας οξειδάση-υπεροξειδάση της γλυκόζης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση αυτού του προϊόντος στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Λόγω του συστατικού της ιβουπροφαίνης, το Combogesic αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης (βλ. παρακάτω).

Για την ιβουπροφαίνη

Η αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την εγκυμοσύνη και/ή την ανάπτυξη του εμβρύου. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακής διαμαρτίας και γαστροσχισής μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών στις αρχές της εγκυμοσύνης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακής διαμαρτίας αυξήθηκε από λιγότερο από 1%, σε περίπου 1,5%. Ο κίνδυνος θεωρείται ότι αυξάνεται ανάλογα με τη δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση ενός αναστολέα της σύνθεσης προσταγλανδινών έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε αυξημένη απώλεια πριν και μετά την εμφύτευση και σε εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διάφορων διαμαρτιών, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, έχει αναφερθεί σε ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί αναστολέας της σύνθεσης προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης. Κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, δεν θα πρέπει να χορηγείται ιβουπροφαίνη παρά μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν η ιβουπροφαίνη χρησιμοποιείται σε μια γυναίκα που προσπαθεί να συλλάβει, ή κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου τριμήνου της κύησης, η δόση θα πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και η διάρκεια της θεραπείας όσο το δυνατόν συντομότερη.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρο κλείσιμο του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουδράμνιο

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια αντισυσσωρευτική δράση η οποία μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε χαμηλές δόσεις
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας οδηγώντας σε καθυστερημένο ή παρατεταμένο τοκετό.

Κατά συνέπεια, το Combogesic αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Για την παρακεταμόλη

Ένας μεγάλος όγκος δεδομένων σχετικά με τις έγκυες γυναίκες που χρησιμοποιούν παρακεταμόλη δεν υποδεικνύουν ούτε διαμαρτίες ούτε εμβρυϊκή τοξικότητα. Οι επιδημιολογικές μελέτες της νευρολογικής ανάπτυξης παιδιών που εκτίθενται σε παρακεταμόλη από τη μητέρα δεν δείχνουν καθοριστικά αποτελέσματα. Εάν απαιτείται κλινικά, η παρακεταμόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης, ωστόσο, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για το συντομότερο χρονικό διάστημα και με τη χαμηλότερη δυνατή συχνότητα.

Θηλασμός

Η παρακεταμόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αλλά όχι σε κλινικά σημαντική ποσότητα και τα διαθέσιμα δημοσιευμένα δεδομένα δεν αντενδεικνύουν τον θηλασμό εφόσον δεν υπερβαίνεται η συνιστώμενη δοσολογία.

Η ιβουπροφαίνη και οι μεταβολίτες της μπορούν να περάσουν σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Με θεραπευτικές δόσεις κατά τη διάρκεια βραχυπρόθεσμης θεραπείας, ο κίνδυνος να επηρεαστεί το βρέφος φαίνεται απίθανος.

Υπό το φως των παραπάνω στοιχείων, δεν είναι απαραίτητο να διακοπεί ο θηλασμός για βραχυπρόθεσμη θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση αυτού του προϊόντος.

Γονιμότητα

Η χρήση αυτού του προϊόντος μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες σύλληψης ή οι οποίες υποβάλλονται σε διερεύνηση γονιμότητας, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο απόσυρσης του προϊόντος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, υπνηλία, κόπωση και διαταραχές της όρασης είναι πιθανές μετά τη λήψη ΜΣΑΦ. Εάν επηρεαστούν, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κλινικές δοκιμές με Combogesic και επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρακεταμόλης 500 mg/ιβουπροφαίνης 150 mg δεν έχουν δείξει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός εκείνων που αναφέρονται για τη μονοθεραπεία με παρακεταμόλη ή ιβουπροφαίνη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται παρακάτω ως προτιμώμενος όρος ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και απόλυτη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($\leq 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ σπάνιες: Έχει περιγραφεί επιδείνωση φλεγμονών που σχετίζονται με λοιμώξεις (π.χ. ανάπτυξη νεκρωτικής περιτονίτιδας) που συμπίπτει με τη χρήση ΜΣΑΦ.
-----------------------------------	---

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<p>Όχι συχνές: Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση, έχουν αναφερθεί αιμορραγικά επεισόδια (π.χ. επίσταξη, μηνορραγία) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το φάρμακο.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Αιμοποιητικές διαταραχές (ακοκκιοκυτταραιμία, αναιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, πανκυτοπενία και θρομβοπενία με ή χωρίς πορφύρα) έχουν αναφερθεί ύστερα από χρήση ιβουπροφαίνης, αλλά δεν είχαν κατ' ανάγκη αιτιολογική σχέση με το φάρμακο.</p>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<p>Πολύ σπάνιες: Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως δερματικό εξάνθημα και διασταυρούμενη ευαισθησία με συμπαθομιμητικά.</p> <p>Όχι συχνές: Έχουν αναφερθεί άλλες αλλεργικές αντιδράσεις αλλά η αιτιολογική σχέση δεν έχει τεκμηριωθεί: Ορονοσία, σύνδρομο ερυθρηματώδους λύκου, αγγειίτιδα Henoch-Schönlein, αγγειοοίδημα.</p>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<p>Πολύ σπάνιες: Στην περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης, η αιτιολογική σχέση είναι αβέβαιη καθώς ελήφθησαν περισσότερα από ένα φάρμακα. Η περίπτωση της μεταβολικής οξέωσης ακολούθησε τη λήψη 75 γραμμαρίων παρακεταμόλης, 1,95 γραμμαρίων ακετυλοσαλικυλικού οξέος και μιας μικρής ποσότητας υγρού οικιακού καθαριστικού. Ο ασθενής είχε επίσης ιστορικό επιληπτικών κρίσεων που οι συγγραφείς ανέφεραν ότι μπορεί να συνέβαλαν σε αυξημένο επίπεδο γαλακτικού ενδεικτικό της μεταβολικής οξέωσης.</p> <p>Οι μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την υποκαλιαιμία. Μεταβολικές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένης της μεταβολικής οξέωσης έχουν αναφερθεί ύστερα από μαζική υπερδοσολογία παρακεταμόλης.</p> <p>Όχι συχνές: Γυναικομαστία, υπογλυκαιμική αντίδραση.</p>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<p>Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία, νευρικότητα.</p> <p>Όχι συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία, σύγχυση, συναισθηματική αστάθεια, υπνηλία, άσηπτη μηνιγγίτιδα με πυρετό και κόμα.</p> <p>Σπάνιες: Παραισθησία, ψευδαισθήσεις, μη φυσιολογικά όνειρα.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Παράδοξη διέγερση, οπτική νευρίτιδα, ψυχοκινητική διαταραχή, εξωπυραμιδικές διαταραχές, τρόμος και σπασμοί.</p>
Οφθαλμικές διαταραχές	<p>Όχι συχνές: Έχει εμφανιστεί αμβλυωπία (θολή και/ή μειωμένη όραση, σκοτώματα και/ή αλλαγές στη χρωματική όραση) αλλά συνήθως αναστρέφεται μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οποιοσδήποτε ασθενής με παράπονα όρασης θα πρέπει να υποβληθεί σε οφθαλματρική εξέταση που περιλαμβάνει κεντρικά οπτικά πεδία.</p>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<p>Πολύ σπάνιες: Ίλιγγος.</p> <p>Συχνές: Εμβοές (για φάρμακα που περιέχουν ιβουπροφαίνη).</p>
Καρδιακές διαταραχές	<p>Συχνές: Οίδημα, κατακράτηση υγρών. Η κατακράτηση υγρών γενικά ανταποκρίνεται αμέσως στη διακοπή του φαρμάκου.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Έχουν αναφερθεί αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, αρρυθμία και άλλες καρδιακές δυσρυθμίες. Έχει αναφερθεί υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια σε συνδυασμό με τη θεραπεία με ΜΣΑΦ.</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<p>Όχι συχνές: Πυκνές εκκρίσεις του αναπνευστικού συστήματος. Σε παιδιά που υποβάλλονται σε αμυγδαλεκτομή, έχει αναφερθεί συριγμός. Έχει αναφερθεί υποξαιμία.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Αντιδραστικότητα του αναπνευστικού συμπεριλαμβανομένων των εξής: άσθμα, επιδείνωση άσθματος, βρογχόσπασμος και δύσπνοια.</p>

<p>Διαταραχές του γαστρεντερικού</p>	<p>Συχνές: Κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσπεψία, ναυτία, δυσφορία στο στομάχι και έμετος, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, μικρή απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό που μπορεί να προκαλέσει αναιμία σε εξαιρετικές περιπτώσεις.</p> <p>Όχι συχνές: Πεπτικό/γαστρεντερικό έλκος, διάρρηξη ή γαστρεντερική αιμορραγία, με συμπτώματα μέλαινας και αιματέμεσης που ορισμένες φορές είναι θανατηφόρα, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Έχει αναφερθεί ελκώδης στοματίτιδα και επιδείνωση κολίτιδας και νόσος Crohn ύστερα από τη χορήγηση. Λιγότερο συχνά έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα και έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα. Έχει αναφερθεί όξινη πεπτική νόσος.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Οισοφαγίτιδα, σχηματισμός εντερικών στενώσεων που μοιάζουν με διάφραγμα.</p>
<p>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</p>	<p>Πολύ σπάνιες: Ηπατική βλάβη, ειδικά κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας, ηπατική ανεπάρκεια. Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, ηπατίτιδα και ίκτερος. Σε υπερδοσολογία, η παρακεταμόλη μπορεί να προκαλέσει οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, ηπατική νέκρωση και ηπατική βλάβη.</p>
<p>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</p>	<p>Συχνές: Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδοβλατιδώδους τύπου), κνησμός.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Αλωπεκία. Υπεριδρωσία, πορφύρα και φωτοευαισθησία. Αποφολιδωτικές δερματοπάθειες. Πομφολυγώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος, του συνδρόμου Stevens Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ενδέχεται να εμφανιστούν σοβαρές δερματικές λοιμώξεις και επιπλοκές των μαλακών ιστών κατά τη διάρκεια λοίμωξης από ανεμευλογία.</p> <p>Μη γνωστές: Αντίδραση φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS), οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση (AGEP).</p>
<p>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</p>	<p>Όχι συχνές: Κατακράτηση ούρων</p> <p>Σπάνιες: Βλάβη του νεφρικού ιστού (θηλώδης νέκρωση), ιδιαίτερα κατά τη μακροχρόνια θεραπεία.</p> <p>Πολύ σπάνιες: Νεφροτοξικότητα σε διάφορες μορφές, συμπεριλαμβανομένης της διάμεσης νεφρίτιδας, του νεφρωσικού συνδρόμου και της οξείας και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Ανεπιθύμητες ενέργειες στους νεφρούς παρατηρούνται συχνότερα μετά από υπερδοσολογία, μετά από χρόνια κατάχρηση (συχνά με πολλαπλά αναλγητικά), ή σε συνδυασμό με σχετιζόμενη με την παρακεταμόλη ηπατοτοξικότητα. Εμφανίζεται οξεία σωληναριακή νέκρωση σε συνδυασμό με ηπατική ανεπάρκεια, αλλά έχει παρατηρηθεί ως μεμονωμένο εύρημα σε σπάνιες περιπτώσεις. Μια πιθανή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκινώματος των νεφρικών κυττάρων έχει συσχετιστεί επίσης με τη χρόνια χρήση παρακεταμόλης. Μια μελέτη ασθενών - μαρτύρων με νεφρική νόσο τελικού σταδίου υπέδειξε ότι η μακροχρόνια κατανάλωση παρακεταμόλης μπορεί να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης νεφρικής νόσου τελικού σταδίου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερο από 1000 mg ανά ημέρα.</p>
<p>Γενικές διαταραχές και παθολογικές καταστάσεις στο σημείο χορήγησης</p>	<p>Όχι συχνές: Πυρεξία</p> <p>Πολύ σπάνιες: Κόπωση και αδιαθεσία.</p>
<p>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</p>	<p>Όχι συχνές: Έχει αναφερθεί μετεγχειρητική αιμορραγία ύστερα από αμυγδαλεκτομή.</p>

Παρακλινικές εξετάσεις	<p>Συχνές: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη και μη φυσιολογικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας με την παρακεταμόλη.</p> <p>Κρεατινίνη αίματος αυξημένη και ουρία αίματος αυξημένη.</p> <p>Όχι συχνές: Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη, φωσφοκινάση της κρεατίνης αίματος αυξημένη, αιμοσφαιρίνη μειωμένη και αριθμός αιμοπεταλίων αυξημένος.</p> <p>Σπάνιες: συγκεντρώσεις ουρικού οξέος στο αίμα αυξημένες.</p>
-------------------------------	--

Οι κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση ιβουπροφαίνης, ιδιαίτερα σε υψηλή δόση (2400 mg/ημέρα) ενδέχεται να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο αρτηριακών θρομβωτικών συμβάντων (για παράδειγμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Παρακεταμόλη

Ηπατική βλάβη, ακόμη και ανεπάρκεια, μπορεί να εμφανιστεί ύστερα από υπερδοσολογία παρακεταμόλης. Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη τις πρώτες 24 ώρες είναι ωχρότητα, ναυτία, έμετος, ανορεξία και κοιλιακό άλγος. Η ηπατική βλάβη μπορεί να γίνει εμφανής 12 έως 48 ώρες μετά τη λήψη. Μπορεί να εμφανιστούν ανωμαλίες του μεταβολισμού της γλυκόζης και μεταβολική οξέωση. Κατά τη σοβαρή δηλητηρίαση, η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε εγκεφαλοπάθεια, κώμα και θάνατο. Μπορεί να εμφανιστεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια με οξεία σωληναριακή νέκρωση απουσία σοβαρής ηπατικής βλάβης. Έχουν αναφερθεί καρδιακές αρρυθμίες. Η ηπατική βλάβη είναι πιθανή σε ενήλικες που έχουν λάβει ποσότητα ίση ή μεγαλύτερη από 10 g παρακεταμόλης, λόγω των υπερβολικών ποσοτήτων ενός τοξικού μεταβολίτη.

Ιβουπροφαίνη

Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ναυτία, κοιλιακό άλγος και έμετο, ζάλη, σπασμούς και σπάνια, απώλεια συνείδησης. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της υπερδοσολογίας με ιβουπροφαίνη που μπορεί να προκύψουν είναι καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και του αναπνευστικού συστήματος.

Κατά τη σοβαρή δηλητηρίαση, μπορεί να εμφανιστεί μεταβολική οξέωση.

Θεραπεία

Παρακεταμόλη

Η έγκαιρη θεραπεία είναι απαραίτητη για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας με παρακεταμόλη ακόμη και όταν δεν υπάρχουν εμφανή συμπτώματα, λόγω των κινδύνων ηπατικής βλάβης, η οποία εμφανίζεται μετά από καθυστέρηση μερικών ωρών ή ακόμη και ημερών. Συνιστάται ιατρική περίθαλψη, χωρίς καθυστέρηση σε οποιονδήποτε ασθενή έχει λάβει ποσότητα ίση ή μεγαλύτερη από 7,5 g παρακεταμόλης τις προηγούμενες 4 ώρες. Ειδική θεραπεία για την αντιστροφή της ηπατικής βλάβης με ένα αντίδοτο όπως η ακετυλοκυστεΐνη (ενδοφλέβια), η μεθειονίνη (από του στόματος) ή ο ενεργός άνθρακας θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατόν.

Θα πρέπει να χορηγηθεί θεραπεία για την υπερδοσολογία με παρακεταμόλη σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

Ενδείξεις σοβαρών συμπτωμάτων μπορεί να μην γίνουν εμφανείς έως και 4 ή 5 ημέρες μετά την υπερδοσολογία και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Ιβουπροφαίνη

Η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και υποστηρικτική και περιλαμβάνει τη διατήρηση ανοικτών αεραγωγών και την παρακολούθηση των καρδιακών και ζωτικών σημείων έως ότου σταθεροποιηθούν. Επειδή το φάρμακο είναι όξινο και απεκκρίνεται στα ούρα, θεωρητικά είναι ωφέλιμη η χορήγηση αλκαλίων και η πρόκληση διούρησης. Εκτός από τα υποστηρικτικά μέτρα, η χρήση ενεργού άνθρακα από του στόματος μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της απορρόφησης και της επαναπορρόφησης των δισκίων ιβουπροφαίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αναλγητικά και αντιπυρετικά, ανιλίδες, κωδικός ATC: N02BE51.

Μηχανισμός δράσης

Παρόλο που η ακριβής θέση και ο μηχανισμός της αναλγητικής δράσης της παρακεταμόλης δεν έχει οριστεί με σαφήνεια, φαίνεται ότι προκαλεί αναλγησία μέσω της αύξησης της ουδού του πόνου. Ο πιθανός μηχανισμός μπορεί να περιλαμβάνει αναστολή της οδού του νιτρικού οξειδίου που διαμεσολαβείται από μια σειρά υποδοχέων νευροδιαβιβαστών συμπεριλαμβανομένου του N-μεθυλο-D-ασπαρτικού και της ουσίας P.

Η ιβουπροφαίνη είναι ένα παράγωγο προπιονικού οξέος με αναλγητική, αντιφλεγμονώδη και αντιπυρετική δράση. Οι θεραπευτικές δράσεις του φαρμάκου ως ΜΣΑΦ προκύπτουν από την ανασταλτική του δράση στο ένζυμο κυκλο-οξυγονάση, οδηγώντας σε μείωση της σύνθεσης προσταγλανδινών.

Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ιβουπροφαίνη μπορεί να αναστείλει ανταγωνιστικά την επίδραση της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος στη συσσώρευση αιμοπεταλίων κατά την ταυτόχρονη χορήγησή τους. Ορισμένες φαρμακοδυναμικές μελέτες δείχνουν ότι όταν ελήφθησαν εφάπαξ δόσεις ιβουπροφαίνης 400 mg εντός 8 ωρών πριν ή εντός 30 λεπτών μετά την άμεση απελευθέρωση δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος (81 mg), μειώθηκε η επίδραση του ακετυλοσαλικυλικού οξέος στον σχηματισμό θρομβοξάνης ή τη συσσωμάτωση αιμοπεταλίων. Παρόλο που υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την παρέκταση αυτών των δεδομένων στην κλινική κατάσταση, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα μείωσης της καρδιοπροστατευτικής επίδρασης της χαμηλής δόσης ακετυλοσαλικυλικού οξέος από την τακτική, μακροχρόνια χρήση ιβουπροφαίνης. Καμία κλινικά σχετική επίδραση δεν θεωρείται πιθανή για την περιστασιακή χρήση ιβουπροφαίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Κλινικές δοκιμές

Οι κλινικές μελέτες του Combogesic δεν περιλάμβαναν άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να καθοριστεί εάν ανταποκρίνονται διαφορετικά σε σχέση με τα νεότερα άτομα.

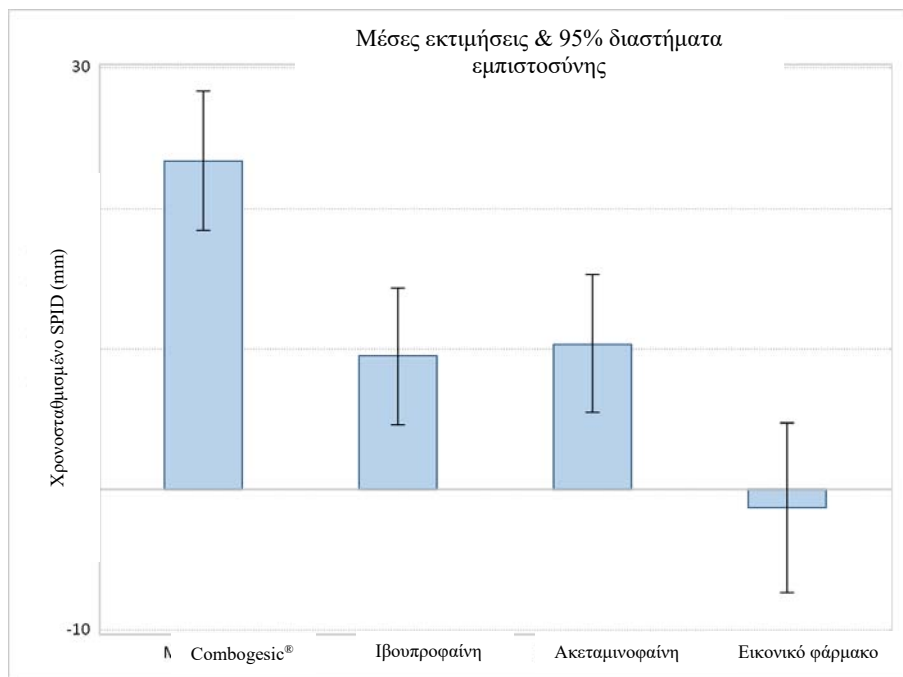
Σε μια μελέτη αποτελεσματικότητας φάσης III σε 276 ασθενείς με ήπιο έως μέτριο πόνο ύστερα από χειρουργική επέμβαση εκτομής του βλαισού μέγα δακτύλου, το Combogesic παρείχε μεγαλύτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ή συγκρίσιμες δόσεις παρακεταμόλης ή ιβουπροφαίνης σε μονοθεραπεία.

Η ανάλυση του χρονοσταθμισμένου αθροίσματος της διαφοράς στην ένταση του πόνου (SPID) σε μια χρονική περίοδο 0-48 ωρών έδειξε ότι το Combogesic (μέση τιμή = 23,41, SE = 2,50) παρείχε αποτελεσματικότερη ανακούφιση από τον πόνο σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (μέση τιμή = - 1,30, SE = 3,07), την παρακεταμόλη (μέση τιμή = 10,42, SE = 2,50) ή την ιβουπροφαίνη (μέση τιμή = 9,51, SE = 2,49), με υψηλό επίπεδο στατιστικής σημασίας ($p < 0,001$).

Πίνακας 1: Σύνοψη χρονοσταθμισμένου SPID (0-48 ώρες) ανά ομάδα θεραπείας.

	Combogesic N=75	Ιβουπροφαίνη N=76	Παρακεταμόλη N=75	Εικονικό φάρμακο N=50
N	75	76	75	50
Μέση τιμή (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Διάμεση τιμή	23,10	5,40	3,45	-4,00
Ελάχ., Μέγ.	-34,08, 74,17	-30,68, 79,98	-26,78, 65,43	-22,42, 47,50
Μέση εκτίμηση (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	18,48, 28,34	4,61, 14,40	5,49, 15,35	-7,33, 4,74
Εκτίμηση διαφοράς (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% Διάστημα εμπιστοσύνης	-	6,95, 20,85	6,02, 19,96	16,92, 32,50
Τιμή-p	-	<0,001	<0,001	<0,001

Σχήμα 1: Χρονοσταθμισμένο SPID48 έως την πρώτη δόση του φαρμάκου διάσωσης.



Σημείωση: Ακεταμινοφαίνη = παρακεταμόλη

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Το Combogesic χορηγείται με έγχυση διάρκειας 15 λεπτών, και η μέγιστη συγκέντρωση κάθε φαρμάκου στο πλάσμα επιτυγχάνεται στο τέλος της έγχυσης. Τα δύο δραστικά φάρμακα στο Combogesic επιτυγχάνουν μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα στο ίδιο χρονικό πλαίσιο και έχουν παρόμοια διάρκεια ημίσειας ζωής στο πλάσμα (παρακεταμόλη $2,39 \pm 0,27$ ώρες, ιβουπροφαίνη $1,88 \pm 0,28$ ώρες).

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του Combogesic, όπως καθορίστηκαν από μια μελέτη σε 29 υγιείς εθελοντές, παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Μέσες (SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι της παρακεταμόλης και της ιβουπροφαίνης σε κάθε ομάδα θεραπείας.

	Θεραπεία (Μέση τιμή \pm SD)			
	Combogesic IV έγχυση, 15 λεπτά	Παρακεταμόλη IV έγχυση, 15 λεπτά	Combogesic Μισή δόση IV έγχυση, 15 λεπτά	Δισκία παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης Δισκίο από του στόματος
<i>Παρακεταμόλη</i>				
C_{max} (ng/mL)	26709,57 \pm 5814,74	26236,06 \pm 5430,52	12880,39 \pm 2553,15	14907,16 \pm 6255,10
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	37553,97 \pm 9816,96	35846,20 \pm 8734,15	18327,40 \pm 4758,34	34980,80 \pm 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 \pm 10630,63	37651,43 \pm 9454,60	19337,01 \pm 5146,46	37023,82 \pm 10388,31
T_{max} (h)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	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>Ιβουπροφαίνη</i>				
C_{max} (ng/mL)	39506,69 \pm 6874,06	40292,97 \pm 7460,04	20352,05 \pm 3090,87	19637,38 \pm 5178,29
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	73492,69 \pm 16509,61	72169,59 \pm 15608,70	39642,48 \pm 9679,16	70417,75 \pm 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743,31 \pm 17388,69	73410,65 \pm 16500,76	40333,88 \pm 10240,30	72202,48 \pm 17445,46
T_{max} (h)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	0,25 (τέλος της έγχυσης)	1,49 \pm 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 \pm 0,28	1,87 \pm 0,27	1,88 \pm 0,30	1,99 \pm 0,36

Σημείωση: Δισκία παρακεταμόλης/ιβουπροφαίνης = επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρακεταμόλης 500 mg/ιβουπροφαίνης 150 mg.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι ήταν παρόμοιες ύστερα από μια εφάπαξ δόση Combogesic που χορηγήθηκε είτε ενδοφλεβίως είτε από το στόμα, εκτός του ότι η C_{max} του ενδοφλέβιου σκευάσματος ήταν διπλάσια του χορηγούμενου από το στόμα σκευάσματος και, όπως αναμενόταν, η T_{max} ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση επιτεύχθηκε πολύ πιο γρήγορα (σε 15 λεπτά) από ότι με το χορηγούμενο από το στόμα σκεύασμα.

Κατανομή

Η παρακεταμόλη κατανέμεται στους περισσότερους ιστούς του σώματος. Η ιβουπροφαίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό (90-99%) σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός

Η παρακεταμόλη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ και απεκκρίνεται στα ούρα, κυρίως ως ανενεργό γλυκουρονίδιο και θεικές συζεύξεις. Λιγότερο από 5% απεκκρίνεται αμετάβλητο. Οι μεταβολίτες της παρακεταμόλης περιλαμβάνουν ένα μικρό υδροξυλιωμένο ενδιάμεσο το οποίο έχει ηπατοτοξική δράση. Αυτό το ενεργό ενδιάμεσο αποτοξινώνεται μέσω της σύζευξης με γλουταθειόνη. Ωστόσο, μπορεί να συσσωρευτεί ύστερα από υπερδοσολογία παρακεταμόλης και εάν δεν αντιμετωπιστεί ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρή και ακόμη και μη αναστρέψιμη ηπατική βλάβη.

Η ιβουπροφαίνη μεταβολίζεται εκτενώς σε ανενεργές ενώσεις στο ήπαρ, κυρίως μέσω της γλυκουρονιδίωσης.

Σε μια κλινική μελέτη εφάπαξ δόσης, η επίδραση της ιβουπροφαίνης στον οξειδωτικό μεταβολισμό της παρακεταμόλης αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές υπό συνθήκες νηστείας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ιβουπροφαίνη δεν άλλαξε την ποσότητα της παρακεταμόλης που υποβλήθηκε σε οξειδωτικό μεταβολισμό, καθώς η ποσότητα της παρακεταμόλης και των μεταβολιτών της (μερκαπτουρική-, κυστεϊνο-, γλυκουρονίδιο- και θεική παρακεταμόλη) ήταν παρόμοια όταν χορηγήθηκε μόνη, ως παρακεταμόλη ή με την ταυτόχρονη χορήγηση ιβουπροφαίνης (ως σταθερός συνδυασμός).

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της παρακεταμόλης κυμαίνεται από 1 έως 3 ώρες περίπου.

Τόσο οι ανενεργοί μεταβολίτες όσο και μια μικρή ποσότητα αμετάβλητης ιβουπροφαίνης απεκκρίνονται γρήγορα και πλήρως από τους νεφρούς, με το 95% της χορηγούμενης δόσης να αποβάλλεται με τα ούρα εντός τεσσάρων ωρών από τη λήψη. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ιβουπροφαίνης κυμαίνεται από 1,9 έως 2,2 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων που διενεργήθηκαν σε αρουραίους, η συγχορήγηση παρακεταμόλης και ιβουπροφαίνης σε αναλογία που ταιριάζει με εκείνη του Combogesic (δηλ. σε αναλογία παρακεταμόλης προς ιβουπροφαίνη 3,3 έως 1) και σε επίπεδα δόσεων περίπου ίσα με εκείνα που θα λάμβαναν οι ασθενείς κατά τη χρήση Combogesic στη μέγιστη συνιστώμενη δόση δεν αύξησαν τον κίνδυνο γαστρεντερικής ή νεφρικής τοξικότητας.

Η επίδραση των εφάπαξ ενδοφλέβιων ή περιφλεβικών δόσεων του Combogesic σε μια μελέτη οξέος τοπικού ερεθισμού σε αρσενικά κουνέλια έδειξε ότι το Combogesic έχει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει τοπικό ερεθισμό όταν χορηγείται ενδοφλεβίως στο συνιστώμενο επίπεδο δόσης. Επιπλέον, κατά τη διεξαγωγή μιας *in vitro* αξιολόγησης της συμβατότητας αίματος, δεν παρατηρήθηκε επιπλέον αιμόλυση, κροκίδωση/καθίζηση πρωτεϊνών πλάσματος ή συσσωμάτωση αιμοπεταλίων με το Combogesic σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ενδοφλέβια παρακεταμόλη ή ενδοφλέβια ιβουπροφαίνη.

Ιβουπροφαίνη

Η υποχρόνια και χρόνια τοξικότητα της ιβουπροφαίνης σε πειράματα σε ζώα παρατηρήθηκε κυρίως με τη μορφή βλαβών και ελκών στη γαστρεντερική οδό. Οι *in vitro* και οι *in vivo* μελέτες δεν παρείχαν κλινικά σχετικές ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δυναμικού της ιβουπροφαίνης. Σε μελέτες σε αρουραίους και ποντίκια, δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογόνων δράσεων της ιβουπροφαίνης. Η ιβουπροφαίνη οδήγησε σε αναστολή

της ωορρηξίας στα κουνέλια καθώς και σε διαταραχή της εμφύτευσης σε διάφορα είδη ζώων (κουνέλι, αρουραίος, ποντίκι). Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ιβουπροφαίνη διέρχεται τον πλακούντα. Με δόσεις τοξικές για τη μητέρα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών (ελλείμματα μεσοκοιλιακού διαφράγματος).

Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη σε ηπατοτοξικές δόσεις επέδειξε γονοτοξικό και καρκινογόνο δυναμικό (όγκοι στο ήπαρ και την ουροδόχο κύστη), σε ποντίκια και αρουραίους. Ωστόσο, θεωρείται ότι αυτή η γονοτοξική και καρκινογόνος δράση σχετίζεται με αλλαγές στον μεταβολισμό της παρακεταμόλης όταν χορηγείται σε υψηλές δόσεις/συγκεντρώσεις και δεν αποτελεί κίνδυνο για την κλινική χρήση.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες συμβατικές μελέτες που χρησιμοποιούν τα αποδεκτά πρότυπα για την αξιολόγηση της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μονοϋδρική υδροχλωρική κυστεΐνη
Διϋδρικό φωσφορικό δινάτριο
Μαννιτόλη
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών συμβατότητας, αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Μην ψύχετε ή καταψύχετε. Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική του συσκευασία ώστε να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Combogesic διατίθεται σε διαυγή, γυάλινα φιαλίδια τύπου II των 100 ml, κλεισμένα με ένα γκριζό ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο και ένα αποσπώμενο flip-off καπάκι από αλουμίνιο, σε μέγεθος συσκευασίας 10 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Για να αφαιρέσετε διάλυμα, χρησιμοποιήστε μια βελόνα 0,8 mm (βελόνα 21 gauge) και τρυπήστε κάθετα το πώμα στο υποδεικνυόμενο σημείο.

Σε ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 50 kg για τους οποίους δεν απαιτείται ολόκληρο φιαλίδιο (100 ml), θα πρέπει να χορηγηθεί με έγχυση η σωστή ποσότητα και να απορριφθεί το εναπομείναν διάλυμα.

Ελέγξτε οπτικά το Combogesic για ύπαρξη σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση, όποτε αυτό είναι εφικτό ανάλογα με το διάλυμα και τον περιέκτη. Εάν παρατηρηθούν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια, το διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί.

Ελλείψει μελετών συμβατότητας, το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με διαλύτες. Εάν απαιτείται λιγότερο από ένα πλήρες φιαλίδιο για εφάπαξ δόση, θα πρέπει να εγχυθεί η σωστή ποσότητα και να απορριφθεί το υπόλοιπο διάλυμα (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).

Το Combogesic πρέπει να χρησιμοποιείται σε έναν ασθενή μόνο μία φορά. Δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό. Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vale Pharmaceuticals Limited,
3 Anglesea St,
Clonmel, Co. Tipperary
E91 D6C5, Ireland

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26/05/2021