

1. LEGEMIDLETS NAVN

Comboval 10 mg/ml + 3 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 10 mg paracetamol og ibuprofennatriumdihydrat tilsvarende 3 mg ibuprofen. Hvert 100 ml hetteglass inneholder 1000 mg paracetamol og ibuprofennatriumdihydrat tilsvarende 300 mg ibuprofen.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

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

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs oppløsning, uten synlige partikler, med en pH på 6,3–7,3 og osmolalitet på 285–320 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Comboval er indisert hos voksne til kortvarig, symptomatisk behandling av akutte, moderate smerter der en intravenøs administrasjonsvei er vurdert klinisk nødvendig og/eller når andre administrasjonsveier ikke er mulig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kun til intravenøs administrering og korttidsbruk i opptil to dager. Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose med kortest mulig varighet for å kontrollere symptomer (se pkt. 4.4).

Voksne (vekt > 50 kg)

Administrer ett hetteglass (100 ml) som infusjon over 15 minutter hver 6. time ved behov. Ikke overskrid en total daglig dose på fire hetteglass (400 ml), som tilsvarer 4000 mg (4 g) paracetamol og 1200 mg ibuprofen.

Voksne (vekt ≤ 50 kg)

Dosen hos voksne som veier 50 kg eller mindre skal beregnes etter vekt, med en dose på 1,5 ml/kg (15 mg/kg paracetamol + 4,5 mg/kg ibuprofen), som infusjon over 15 minutter hver 6. time ved behov. Dette tilsvarer en maksimal enkeltdose på 75 ml (kast gjenværende legemiddel i hetteglasset), og en total daglig dose på 3000 mg (3 g) paracetamol og 900 mg ibuprofen.

Pediatrisk populasjon

Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter under 18 år (se pkt. 4.3).

Spesielle populasjoner

Eldre

Det bør vises varsomhet ved valg av dosering hos eldre pasienter og startes vanligvis i det laveste doseintervallet. Dette er med tanke på den høye frekvensen av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon og samtidig sykdom eller annen legemiddelbehandling.

Eldre har økt risiko for alvorlige konsekvenser av bivirkninger. Dersom NSAID anses nødvendig, bør laveste effektive dose brukes over kortest mulig tid. Behandlingen bør følges opp regelmessig og seponeres dersom man ikke ser nytte eller det oppstår intoleranse. Pasienten bør overvåkes regelmessig for gastrointestinal blødning ved NSAID-behandling.

Nedsatt nyrefunksjon

Det bør vises varsomhet ved dosering av ibuprofen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.3).

Doseringen bør fastsettes individuelt. Startdosen bør reduseres hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen bør holdes lavest mulig og brukes over kortest mulig tid for å kontrollere symptomene. Nyrefunksjonen bør overvåkes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av paracetamol ved høyere doser enn anbefalt kan føre til levertoksisitet og til og med leversvikt og dødsfall. Hos pasienter med ytterligere risikofaktorer for levertoksisitet, som hepatocellulær svikt, kronisk alkoholisme, kronisk underernæring (lave glutationsreserver i leveren) eller dehydrering, bør en total daglig dose på 3000 mg (3 g) paracetamol ikke overskrides.

Dette legemidlet er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leversvikt (se pkt. 4.3). Pasienter med symptomer og/eller tegn som tyder på nedsatt leverfunksjon eller med unormale leverfunksjonsprøver, bør undersøkes for risikoen for å utvikle en mer alvorlig leverreaksjon ved behandling, og behandlingen bør seponeres. Dersom det utvikles kliniske tegn og symptomer på leversykdom eller det forekommer systemiske manifestasjoner (f.eks. eosinofili, utslett osv.), skal behandlingen seponeres.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet skal gis som intravenøs infusjon over 15 minutter.

Som for all infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass er det viktig å tenke på at det er nødvendig med nøye overvåkning, spesielt mot slutten av infusjonen, uavhengig av administrasjonsvei.

Overvåkningen mot slutten av infusjonen er spesielt viktig ved infusjon via sentralt venekateter for å unngå luftembolisme.

4.3 Kontraindikasjoner

Dette legemidlet er kontraindisert:

- hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor paracetamol, ibuprofen, andre NSAID-er eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- hos pasienter med alvorlig hjertesvikt (NYHA-klasse IV)
- hos pasienter med aktiv alkoholisme ettersom kronisk overdrevet alkoholinntak kan predisponere pasienter for levertoksisitet (på grunn av paracetamolinnholdet)
- hos pasienter som har fått astma, elveblest eller allergilignende reaksjoner etter bruk av acetylsalisylsyre eller andre NSAID-er
- hos pasienter med gastrointestinal blødning eller perforasjon i anamnesen relatert til tidligere behandling med NSAID-er
- hos pasienter med aktivt eller tidligere tilbakevendende magesår/blødning (to eller flere forskjellige episoder med påvist sårdannelse eller blødning)

- hos pasienter med alvorlig lever- eller nyresvikt (se pkt. 4.4)
- hos pasienter med cerebrovaskulær eller annen akutt blødning
- hos pasienter med blodlevringssykdommer og tilstander med økt tendens til blødning
- hos pasienter med alvorlig dehydrering (som skyldes oppkast, diaré eller utilstrekkelig væskeinntak)
- i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.6)
- hos pasienter under 18 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bivirkninger kan reduseres ved å bruke laveste effektive dose med kortest mulig varighet for å kontrollere symptomer. Dette legemidlet er til korttidsbruk og anbefales ikke til bruk i mer enn 2 dager.

Bruk av dette legemidlet samtidig med NSAID-er, inkludert cyklooksigenase-2-selektive hemmere, bør unngås.

Unngå risikoen for overdosering ved å

- kontrollere at andre legemidler ikke inneholder paracetamol eller NSAID-er
- observere maksimal anbefalt dose (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulære trombotiske hendelser

Kliniske studier tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt ved høy dose (2400 mg/dag), kan være forbundet med en liten forhøyet risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag). Epidemiologiske studier tyder generelt ikke på noen sammenheng mellom lav dose ibuprofen (f.eks. 1200 mg/dag) og en økt risiko for arterielle trombotiske hendelser.

Pasienter med ukontrollert hypertensjon, kongestiv hjertesvikt (NYHA II-III), etablert iskemisk hjertesykdom, perifer arteriesykdom og/eller cerebrovaskulær sykdom bør kun behandles med ibuprofen etter nøye vurdering. Høye doser (2400 mg/dag) bør unngås.

Det skal også foretas nøye vurdering før oppstart med langvarig behandling av pasienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hendelser (f.eks. hypertensjon, hyperlipidemi, diabetes mellitus og røyking), spesielt ved behov for høye doser av ibuprofen (2400 mg/dag).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av paracetamol ved høyere doser enn anbefalt kan føre til levertoksisitet og til og med leversvikt og dødsfall. Leverfunksjonen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon eller leversykdom i anamnesen, og som står på langtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol, bør overvåkes regelmessig ettersom ibuprofen er rapportert å ha en mindre eller forbigående effekt på leverenzymmer. Dosereduksjon anbefales hos pasienter som viser tegn på forverret leverfunksjon. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig leversvikt (se pkt. 4.3).

Alvorlige leverreaksjoner, inkludert gulsott og i sjeldne tilfeller dødelig hepatitt, er rapportert med ibuprofen som med andre NSAID-er. Dersom unormale leverfunksjonsprøver vedvarer eller forverres, eller dersom det utvikles kliniske tegn og symptomer på leversykdom eller det forekommer systemiske manifestasjoner (f.eks. eosinofili, utslett osv.), skal ibuprofen seponeres. Begge virkestoffene er rapportert å forårsake levertoksisitet og til og med leversvikt, spesielt paracetamol.

Nedsatt nyrefunksjon

Paracetamol kan brukes uten dosejustering hos pasienter med kronisk nyresykdom. Det er minimal risiko for paracetamoltoksisitet hos pasienter med moderat til alvorlig nyresvikt. Når det gjelder ibuprofenninnholdet i dette legemidlet bør det imidlertid vises varsomhet ved oppstart av behandling med ibuprofen hos pasienter med dehydrering. De to primære metabolittene av ibuprofen utskilles hovedsakelig i urinen, og nedsatt nyrefunksjon kan føre til at disse akkumuleres. Betydningen av dette

er ikke kjent. NSAID-er er rapportert å føre til nefrotoksisitet i ulike former: interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom og nyresvikt. Nedsatt nyrefunksjon forårsaket av ibuprofen er vanligvis reversibel. For pasienter med nedsatt nyre-, hjerte- eller leverfunksjon, pasienter som tar diuretika og ACE-hemmere samt for eldre skal det vises varsomhet ettersom bruk av NSAID-er kan føre til svekket nyrefunksjon. Hos disse pasientene bør dosen holdes så lav som mulig og nyrefunksjonen bør overvåkes. Behandlingen bør seponeres hos pasienter som utvikler alvorlig nyresvikt (se pkt. 4.3).

Kombinert bruk av ACE-hemmere eller angiotensinreseptorantagonister, antiinflammatoriske legemidler og tiaziddiuretika

Samtidig bruk av et ACE-hemmende legemiddel (ACE-hemmer eller angiotensinreseptorantagonist), et antiinflammatorisk legemiddel (NSAID eller COX-2-hemmer) og tiaziddiuretika øker risikoen for nedsatt nyrefunksjon. Dette omfatter bruk av legemidler med fast kombinasjon som inneholder mer enn én legemiddelklasse. Kombinert bruk av disse legemidlene bør ledsages av økt overvåkning av serumkreatinin, spesielt ved behandlingsstart med kombinasjonen. Kombinasjonen av legemidler fra disse tre klassene bør brukes med varsomhet, spesielt hos eldre pasienter eller pasienter med eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Dosen bør holdes lavest mulig og brukes med kortest mulig varighet for å kontrollere symptomene. Det bør vises varsomhet ved bruk av ibuprofen siden det ikke bør tas av voksne over 65 år uten å ta hensyn til komorbiditet og samtidig medisinerings ettersom det er økt risiko for bivirkninger, spesielt hjertesvikt, gastrointestinal sårdannelse og nedsatt nyrefunksjon.

Hematologiske effekter

Sjeldne tilfeller av bloddyskrasi er rapportert. Pasienter som står på langtidsbehandling med ibuprofen, bør få regelmessig hematologisk overvåkning.

Anafylaktoide reaksjoner

Som normal praksis ved intravenøs infusjon anbefales nøye overvåkning av pasienten, spesielt i begynnelsen av infusjonen for å oppdage anafylaktiske reaksjoner forårsaket av virkestoffet eller hjelpestoffene.

Alvorlige akutte overfølsomhetsreaksjoner (f.eks. anafylaktisk sjokk) ses svært sjelden. Ved første tegn på overfølsomhetsreaksjon etter administrering av dette legemidlet må behandlingen avbrytes og symptomatisk behandling må innledes. Medisinsk nødvendige tiltak i henhold til symptomene må innledes av spesialist.

Koagulasjonsdefekter

Som andre NSAID-er kan ibuprofen hemme blodplateaggregering. Ibuprofen har vist seg å forlenge blødningstiden (men innenfor normalintervallet) hos friske personer. Ettersom denne forlengede blødningseffekten kan forverres hos pasienter med underliggende hemostatiske defekter, bør legemidler som inneholder ibuprofen brukes med varsomhet hos pasienter med intrinsiske koagulasjonsdefekter og pasienter som står på antikoagulasjonsbehandling. Pasienter med koagulasjonsforstyrrelser eller de som gjennomgår kirurgi skal overvåkes. Særskilt medisinsk årvåkenhet kreves ved bruk hos pasienter rett etter større kirurgiske inngrep.

Gastrointestinale hendelser

Gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforasjon, som kan være dødelig, er rapportert med alle NSAID-er når som helst under behandlingen, med eller uten varselsymptomer eller alvorlige gastrointestinale hendelser i anamnesen.

Risikoen for gastrointestinal blødning, sårdannelse eller perforasjon er høyere med økte doser av NSAID hos pasienter med sår i anamnesen, spesielt dersom det kompliseres med blødning eller perforasjon (se pkt. 4.3), og hos eldre. Behandlingen bør starte med lavest mulig dose hos disse pasientene.

Kombinasjonsbehandling med beskyttende legemidler (f.eks. misoprostol eller protonpumpehemmere) bør vurderes for disse pasientene, samt for pasienter som trenger samtidig behandling med lave doser acetylsalisylsyre eller andre legemidler som kan øke risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se nedenfor og pkt. 4.5). Pasienter med gastrointestinal toksisitet i anamnesen, særlig hos eldre, bør rapportere uvanlige symptomer i magen (spesielt gastrointestinal blødning), særlig i starten av behandlingen.

Det bør vises varsomhet hos pasienter som samtidig behandles med legemidler som kan øke risikoen for sår dannelse eller blødning, slik som orale kortikosteroider, antikoagulasjonsmidler som warfarin, selektive serotoninreopptakshemmere eller antiblodplatemidler som acetylsalisylsyre (se pkt. 4.5).

På grunn av ibuprofeninnholdet bør dette legemidlet gis med varsomhet hos pasienter med gastrointestinal sykdom i anamnesen (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) samt hos pasienter med porfyri.

Eldre pasienter har en økt frekvens av bivirkninger ved bruk av NSAID-er, spesielt gastrointestinal blødning og perforasjon, som kan være dødelig (se pkt. 4.2).

Dette legemidlet skal seponeres ved ethvert tegn på gastrointestinal blødning eller sår dannelse.

Hypertensjon

NSAID-er kan utløse ny hypertensjon eller forverre eksisterende hypertensjon, og pasienter som tar antihypertensive legemidler med NSAID-er kan få nedsatt antihypertensiv respons. Det anbefales å vise varsomhet ved forskrivning av NSAID-er til pasienter med hypertensjon. Blodtrykket skal overvåkes nøye ved oppstart med NSAID-behandling og deretter regelmessig.

Hjertesvikt

Væskeansamling og ødem er observert hos enkelte pasienter som tar NSAID-er, og derfor anbefales det å vise varsomhet for pasienter med væskeansamling eller hjertesvikt.

Alvorlige hudreaksjoner

NSAID-er kan i svært sjeldne tilfeller forårsake alvorlige hudreaksjoner som eksfoliativ dermatitt, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være dødelig og oppstå uten varselsymptom. Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) er rapportert i forbindelse med legemidler som inneholder ibuprofen. Det ser ut til at pasientene har høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen. I de fleste tilfellene oppstår reaksjonen i løpet av den første behandlingsmåneden.

Pasienter bør informeres om tegnene og symptomene på alvorlige hudreaksjoner og bes om å kontakte lege ved første tegn på hudutslett eller andre tegn på overfølsomhet.

I svært sjeldne tilfeller kan varicella forårsake alvorlige infeksjonskomplikasjoner i hud og bløtvev. Det kan per i dag ikke utelukkes at NSAID-er bidrar til å forverre disse infeksjonene. Derfor anbefales det å unngå bruk av dette legemidlet ved tilfeller av varicella.

Eksisterende astma

Legemidler som inneholder ibuprofen bør ikke administreres til pasienter med acetylsalisylsyre-sensitiv astma og bør brukes med varsomhet hos pasienter med eksisterende astma.

Oftalmologiske effekter

Oftalmologiske bivirkninger er observert i forbindelse med NSAID-er, og derfor bør pasienter som utvikler synsforstyrrelser under behandling med legemidler som inneholder ibuprofen, gjennomgå en synsundersøkelse.

Aseptisk meningitt

Aseptisk meningitt er kun i sjeldne tilfeller rapportert for legemidler som inneholder ibuprofen, og vanligvis, men ikke alltid, hos pasienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andre bindevevssykdommer.

Potensiell interferens med laboratorieprøver

Ved bruk av eksisterende analysesystemer forårsaker ikke paracetamol interferens med laboratorieprøver. Det finnes imidlertid visse testmetoder der laboratorieinterferens kan forekomme, som beskrevet nedenfor:

Urin- og blodprøver

I terapeutiske doser kan paracetamol forårsake interferens ved påvisning av 5-hydroksyindoleddiksyre (5HIAA) og forårsake falskt positive resultater. Falske påvisninger kan elimineres ved at pasienten unngår å ta paracetamol noen timer før og under urinprøvetakingen.

Inntak av paracetamol kan påvirke urinsyreprøver ved bruk av fosforwolframsyre.

Inntak av paracetamol kan påvirke blodsukkerprøver ved bruk av glukoseoksidaseperoksidase.

Maskering av symptomer på underliggende infeksjoner

Dette legemidlet kan maskere symptomer på infeksjon, noe som kan føre til forsinket oppstart av hensiktsmessig behandling og dermed forverre forløpet til infeksjonen. Dette er observert ved samfunnservert bakteriell pneumoni og bakterielle komplikasjoner til varicella. Når Comboval gis som smertestillende i forbindelse med infeksjon, anbefales overvåkning av infeksjonen. Ved behandling på poliklinikk skal pasienten kontakte lege dersom symptomene vedvarer eller forverres.

Langvarig bruk av analgetika

Etter langvarig bruk av analgetika kan hodepine forekomme, noe som ikke skal behandles ved å øke dosen av legemidlet.

Spesielle forholdsregler

Det finnes bevis for at legemidler som hemmer cyklooksygenase/prostaglandin-syntesen kan forårsake nedsatt fertilitet hos kvinner ved å påvirke eggøsningen. Påvirkningen opphører når legemidlet ikke lenger gis.

Ibuprofen bør kun gis etter nøye vurdering av nytten og risikoen hos pasienter med medfødt forstyrrelse i porfyrinmetabolismen (f.eks. akutt intermitterende porfyri).

Samtidig inntak av alkohol og bruk av NSAID-er kan øke virkestoffrelaterte bivirkninger, spesielt slike som gjelder mage-tarmkanalen eller sentralnervesystemet.

Det kreves varsomhet hos pasienter med visse tilstander, som kan forverres:

- Hos pasienter som reagerer allergisk på andre stoffer, ettersom en økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner også foreligger ved bruk av dette legemidlet.
- Hos pasienter som har høysnue, nesepolypper eller kronisk obstruktive lungesykdommer ettersom det foreligger økt risiko for allergiske reaksjoner. Disse kan vise seg som astmaanfall (såkalt analgetisk astma), angioødem eller urtikaria.

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap (HAGMA) forårsaket av pyroglutamat-acidose er rapportert hos pasienter med alvorlig sykdom slik som sterkt nedsatt nyrefunksjon og sepsis, eller hos pasienter med underernæring eller andre årsaker til glutationsmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), som ble behandlet med paracetamol i terapeutisk dose for en lengre periode eller i kombinasjonen paracetamol og flucloxacillin. Dersom HAGMA forårsaket av pyroglutamat-acidose mistenkes, er umiddelbar seponering av paracetamol og nøye overvåkning anbefalt. Måling av 5-oksoprolin i urin kan være nyttig for å identifisere pyroglutamat-acidose som underliggende årsak til HAGMA hos pasienter med multiple risikofaktorer.

Dette legemidlet inneholder 35,06 mg natrium per 100 ml hetteglass. Dette tilsvarer 1,75 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dette legemidlet skal ikke tas i kombinasjon med andre legemidler som inneholder paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, salicylater eller med andre antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), med mindre legen har forskrevet dette.

Ibuprofen

Som med andre legemidler som inneholder ibuprofen skal følgende kombinasjoner med Comboval unngås:

- *Dikumarolgruppen:* NSAID-er kan øke effekten av antikoagulasjonsmidler som warfarin. Eksperimentelle studier viser at ibuprofen forsterker effekten av warfarin på blødningstiden. NSAID-er og dikumarolgruppen metaboliseres av samme enzym, CYP2C9.
- *Antiblodplatemidler:* NSAID-er bør ikke kombineres med antiblodplatemidler som tiklopidin på grunn av den additive hemmende effekten på blodplatefunksjonen (se nedenfor).
- *Metotreksat:* NSAID-er hemmer den tubulære sekresjonen av metotreksat. Som et resultat av dette kan en viss metabolsk interaksjon med redusert clearance av metotreksat også forekomme. Risikoen for en potensiell interaksjon mellom NSAID og metotreksat bør også tas hensyn til i forbindelse med lavdosebehandling med metotreksat, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ved kombinasjonsbehandling bør nyrefunksjonen overvåkes. Det bør vises varsomhet dersom både NSAID og metotreksat gis i løpet av 24 timer, ettersom plasmanivåene av metotreksat kan øke og føre til økt toksisitet. Ved høydosebehandling med metotreksat bør forskrivning av NSAID-er derfor alltid unngås.
- *Acetylsalisylsyre:* Samtidig administrering av ibuprofen og acetylsalisylsyre anbefales generelt ikke på grunn av risikoen for økte bivirkninger. Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregeringen kompetitivt når de gis samtidig. Selv om det finnes usikkerheter rundt ekstrapolering av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan det ikke utelukkes at regelmessig, langvarig bruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt anses sannsynlig ved tilfeldig bruk av ibuprofen (se pkt. 5.1).
- *Litium:* Ibuprofen reduserer renal clearance av litium, noe som gjør at serumnivåene av litium kan øke. Denne kombinasjonen bør unngås med mindre hyppige kontroller av serumlitium kan utføres og det kan foretas en eventuell reduksjon av litiumdosen.
- *Hjerteglykosider:* NSAID-er kan forverre hjertesvikt, redusere glomerulær filtrering og øke plasmanivåene av hjerteglykosider (f.eks. digoksin).
- *Mifepriston:* En reduksjon av legemidlets effekt kan teoretisk sett forekomme på grunn av antiprostaglandin-egenskaper hos ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er), inkludert acetylsalisylsyre. Begrenset erfaring tyder på at administrering av NSAID-er samme dag som prostaglandin administreres ikke negativt påvirker effekten av mifepriston eller prostaglandin på cervikal modning eller uteruskontraktilitet, og ikke reduserer den kliniske effekten ved medisinsk abort.
- *ACE-hemmere og angiotensin-II-antagonister:* Det finnes en økt risiko for akutt nyresvikt, vanligvis reversibel, hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (f.eks. dehydrerte og/eller eldre pasienter) når behandling med ACE-hemmere eller angiotensin-II-antagonister gis samtidig med NSAID-er, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere. Kombinasjonen bør derfor gis med varsomhet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, spesielt eldre. Pasienter bør være tilstrekkelig hydrerte og kontroll av nyrefunksjon bør vurderes etter oppstart av kombinasjonsbehandling og regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.4).
- *Betablokkere:* NSAID-er motvirker den antihypertensive effekten av beta-adrenerge reseptorblokkerende legemidler.
- *Sulfonylurea:* Det finnes enkeltstående rapporter om hypoglykemi hos pasienter som behandles med både sulfonylurea og ibuprofen.
- *Zidovudin:* Det finnes evidens for økt risiko for hemartrose og hematom hos hiv-positive pasienter med hemofili som samtidig behandles med zidovudin og ibuprofen.

- *Kinolonantibiotika*: Data fra dyr tyder på at NSAID-er kan øke risikoen for kramper forbundet med kinolonantibiotika. Pasienter som tar NSAID-er og kinoloner kan ha økt risiko for å utvikle kramper.
- *Tiazider, tiazidbeslektede preparater og loop-diuretika*: NSAID-er kan motvirke den diuretiske effekten av furosemid og bumetanid, muligens via hemming av prostaglandinsyntesen. De kan også motvirke den antihypertensive effekten av tiazider.
- *Kaliumsparende diuretika*: Samtidig bruk kan føre til hyperkalemi.
- *Aminoglykosider*: NSAID-er kan redusere utskillelsen av aminoglykosider.
- *Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er)*: SSRI-er og NSAID-er medfører hver for seg en økt risiko for blødning, f.eks. fra mage-tarmkanalen. Denne risikoen øker ved kombinasjonsbehandling. Mekanismen kan eventuelt være forbundet med et redusert opptak av serotonin i blodplatene (se pkt. 4.4).
- *Ciklosporin*: Administrering av NSAID-er samtidig med ciklosporin anses å kunne øke risikoen for nefrotoksisitet på grunn av redusert syntese av prostacyklin i nyrene. Ved kombinasjonsbehandling må derfor nyrefunksjonen overvåkes nøye.
- *Kaptopril*: Eksperimentelle studier tyder på at ibuprofen motvirker effekten av kaptopril på natriumutskillelsen.
- *Takrolimus*: Administrering av NSAID-er samtidig med takrolimus anses å kunne øke risikoen for nefrotoksisitet på grunn av redusert syntese av prostacyklin i nyrene. Ved kombinasjonsbehandling bør derfor nyrefunksjonen overvåkes nøye.
- *Kortikosteroider*: Samtidig behandling gir økt risiko for gastrointestinal sårdannelse eller blødning.
- *CYP2C9-hemmere*: Samtidig administrering av ibuprofen og CYP2C9-hemmere kan øke eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I en studie med vorikonazol og flukonazol (CYP2C9-hemmere) er det vist økt eksponering for S(+)-ibuprofen med omtrent 80 til 100 %. Reduksjon av ibuprofen-dosen bør vurderes ved samtidig administrering av potente CYP2C9-hemmere, spesielt når høydose-ibuprofen administreres sammen med vorikonazol eller flukonazol.
- *Fenytoin*: Plasmanivåene av fenytoin kan øke ved samtidig behandling med ibuprofen, og derfor kan risikoen for toksisitet øke.
- *Probenecid og sulfinpyrazon*: Legemidler som inneholder probenecid eller sulfinpyrazon kan forsinke utskillelsen av ibuprofen.
- *Urteekstrakter*: Ginkgo biloba kan øke risikoen for blødning med NSAID-er.

Paracetamol

- Probenecid hemmer bindingen av paracetamol til glukuronsyre, noe som fører til omtrent en halvering av paracetamol clearance. Hos pasienter som samtidig tar probenecid, bør dosen med paracetamol reduseres.
- Enzyminduserende legemidler som visse antiepileptika (fenytoin, fenobarbital og karbamazepin), reduserte plasma-AUC for paracetamol til omtrent 60 % i farmakokinetiske studier. Andre stoffer med enzyminduserende egenskaper (dvs. rifampicin, *Hypericum perforatum*) kan også føre til reduserte konsentrasjoner av paracetamol. I tillegg er risikoen for leverskade ved behandling med maksimal anbefalt dose av paracetamol sannsynligvis høyere hos pasienter som står på enzyminduserende legemidler.
- Zidovudin kan påvirke metabolismen av paracetamol og omvendt, noe som kan øke toksisiteten for begge.
- Antikoagulasjonsmidler (warfarin): Doseringen kan måtte reduseres dersom paracetamol og antikoagulasjonsmidler tas over lengre tid.

- Alvorlig levertoksisitet er rapportert ved terapeutiske doser eller moderate overdoser av paracetamol hos pasienter som får isoniazid alene eller sammen med andre legemidler for tuberkulose.
- Paracetamol kan påvirke farmakokinetikken til kloramfenikol. Overvåkning av plasmanivåene av kloramfenikol anbefales dersom paracetamol kombineres med kloramfenikolbehandling via injeksjon.
- Etylalkohol forsterker paracetamol-toksisiteten, muligens ved å indusere hepatisk produksjon av paracetamol-deriverte hepatotoksiske legemidler.
- Forsiktighet bør utvises når paracetamol brukes samtidig med flukloxacillin, da samtidig inntak har vært assosiert med metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose, spesielt hos pasienter med risikofaktorer (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen erfaring med bruk av dette legemidlet under graviditet hos mennesker. På grunn av ibuprofen-komponenten er dette legemidlet kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (se nedenfor).

For ibuprofen

Hemming av prostaglandinsyntesen kan påvirke graviditet og/eller embryo-/fosterutvikling på en negativ måte. Data fra epidemiologiske studier antyder en økt risiko for spontanabort og for hjertemisdannelse og gastroschise etter bruk av hemmere av prostaglandinsyntesen tidlig i svangerskapet. Den totale risikoen for kardiovaskulær misdannelse økte fra mindre enn 1 % opp til ca. 1,5 %. Det er antatt at risikoen øker med dose og varighet av behandlingen. Hos dyr har administrering av en prostaglandinsyntese-hemmer vist seg å føre til økt tap av befruktede egg før og etter implantering og økt embryo-/fosterdødelighet. I tillegg er det rapportert økt forekomst av forskjellige misdannelser, inkludert kardiovaskulære, hos dyr som er gitt en prostaglandinsyntese-hemmer i løpet av den organogenetiske perioden. Fra og med uke 20 i graviditeten kan bruk av ibuprofen føre til oligohydramnion som skyldes nedsatt nyrefunksjon hos fosteret. Dette kan oppstå kort tid etter behandlingsoppstart og kan vanligvis reverseres ved seponering. I tillegg har det vært rapporter om konstriksjon av ductus arteriosus etter behandling i andre trimester, men de fleste tilfellene av konstriksjon løste seg etter at behandlingen ble avsluttet. Ibuprofen bør derfor ikke gis i første og andre trimester av graviditeten med mindre det er absolutt nødvendig. Dersom acetylsalisylsyre brukes av en kvinne som prøver å bli gravid eller i første og andre trimester av graviditeten, bør dosen være så lav og behandlingsvarigheten så kort som mulig. Det bør vurderes å foreta prenatal overvåking i flere dager for oligohydramnion og konstriksjon av ductus arteriosus etter eksponering for ibuprofen fra og med uke 20 i graviditeten. Behandlingen skal avsluttes dersom det oppdages oligohydramnion eller konstriksjon av ductus arteriosus.

I tredje trimester av graviditeten kan alle prostaglandinsyntese-hemmere eksponere fosteret for:

- hjerte-/lungetoksisitet (prematur konstriksjon/lukking av ductus arteriosus og pulmonal hypertensjon)
- nedsatt nyrefunksjon som kan føre til nyresvikt med oligohydramnion (se ovenfor).

Moren og det nyfødte barnet kan ved endt graviditet eksponeres for:

- mulig forlengelse av blødningstiden, en hemming av blodplateaggregering som kan forekomme selv ved svært lave doser
- hemming av livmorkontraksjoner som kan føre til forsinket eller forlenget fødsel.

Dette legemidlet er derfor kontraindisert i tredje trimester av graviditeten (se pkt. 4.3).

For paracetamol

En stor mengde data fra gravide kvinner som bruker paracetamol indikerer ikke misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet hos fostre eller nyfødte. Epidemiologiske studier på nevrologisk utvikling hos barn som ble eksponert for paracetamol in utero, viser ufullstendige resultater. Paracetamol kan brukes under graviditeten dersom det er klinisk nødvendig, men bør brukes med lavest effektiv dose i kortest mulig tid og med lavest mulig frekvens.

Amming

Paracetamol skilles ut i morsmelk hos mennesker, men ikke i en klinisk signifikant mengde, og tilgjengelige publiserte data kontraindiserer ikke amming så lenge den anbefalte dosen ikke overskrides.

Ibuprofen og dens metabolitter kan passere over i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Ved kortvarig behandling med terapeutiske doser av Ibuprofen er risikoen for påvirkning hos nyfødte/spedbarn som ammes minimal

Det er ikke nødvendig å avbryte ammingen ved kortvarigbehandling med anbefalt dose av dette legemidlet.

Fertilitet

Bruk av dette legemidlet kan svekke fertiliteten hos kvinner og anbefales ikke til kvinner som prøver å bli gravide. For kvinner som har vansker med å bli gravide eller som gjennomgår utredning for infertilitet, bør seponering av legemidlet vurderes.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, søvnighet, utmattelse og synsforstyrrelser er mulige etter inntak av NSAID-er. Pasienter som påvirkes bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier med dette legemidlet administrert intravenøst og med fast dosekombinasjon med paracetamol/ibuprofen administrert peroralt (tabletter) har ikke vist andre bivirkninger enn bivirkningene for paracetamol alene eller ibuprofen alene.

Bivirkningene er listet opp nedenfor ifølge MedDRA-terminologien for organklasser og absolutt frekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne: Forverring av infeksjonsrelaterte betennelser (f.eks. utvikling av nekrotiserende fasciitt) som sammenfaller med bruk av NSAID-er er beskrevet.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Mindre vanlige: Redusert hemoglobin- og hematokritnivå. Selv om årsaksforholdet ikke er fastslått, er det rapportert blødningsepisoder (f.eks. epistakse, menoragi) ved behandling med legemidlet. Svært sjeldne: Hematopoetiske forstyrrelser (agranulocytose, anemi, aplastisk anemi, hemolytisk anemi, leukopeni, nøytropeni, pancytopeni og trombocytopeni med eller uten purpura) er rapportert etter bruk av ibuprofen, uten å ha et klart årsaksforhold til legemidlet.
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært sjeldne: Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert hudutslett og kryssoverfølsomhet med sympatomimetika, er rapportert. Mindre vanlige: Andre allergiske reaksjoner er rapportert, men det er

	ikke fastslått et årsaksforhold: Serumsyke, lupus erythematosus-syndrom, Henoch-Schönleins vaskulitt og angioødem.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne: Ved metabolsk acidose er årsaksforholdet usikkert ettersom det ble tatt flere enn ett legemiddel. Tilfellet av metabolsk acidose oppstod etter inntak av 75 g paracetamol, 1,95 g acetylsalisylsyre og en liten mengde flytende rengjøringsmiddel til husholdningsbruk. Pasienten hadde også anfall i anamnesen, som forfatterne rapporterte kan ha bidratt til et økt laktatnivå som tyder på metabolsk acidose. Metabolske bivirkninger har inkludert hypokalemi. Metabolske bivirkninger inkludert metabolsk acidose er rapportert etter en kraftig overdosering av paracetamol. Mindre vanlige: Gynekomasti, hypoglykemisk reaksjon. Ikke kjent: Metabolsk acidose med høyt aniongap
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine, nervøsitet. Mindre vanlige: Depresjon, søvnløshet, forvirring, emosjonell labilitet, søvnighet, aseptisk meningitt med feber og koma. Sjeldne: Parestesier, hallusinasjoner, unormale drømmer. Svært sjeldne: Paradoksal stimulering, optisk nevritt, psykomotorisk svekkelse, ekstrapyramidale effekter, tremor og kramper.
Øyesykdommer	Mindre vanlige: Amblyopi (tåkesyn og/eller nedsatt syn, skotom og/eller endringer i fargesynet) har forekommet, men er vanligvis reversibel når behandlingen seponeres. Pasienter med øyeplager bør få en øyeundersøkelse som inkluderer sentral synsevne.
Sykdommer i øre og labyrint	Svært sjeldne: Vertigo. Vanlige: Tinnitus (for legemidler som inneholder ibuprofen).
Hjertesykdommer	Vanlige: Ødem, væskeretensjon (væskeretensjon er vanligvis reversibel når legemidlet seponeres). Svært sjeldne: Palpitasjoner, takykardi, arytmi og andre hjerterytmeforstyrrelser er rapportert. Hypertensjon og hjertesvikt er rapportert i forbindelse med NSAID-behandling.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige: Fortykket luftveissekret. Hos barn som har gjennomgått tonsillektomi er det rapportert stridor. Hypoksemi er rapportert. Svært sjeldne: Respiratorisk reaktivitet, inkludert astma, forverring av astma, bronkospasme og dyspné.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Buksmerter, diaré, dyspepsi, kvalme, mageplager og oppkast, gassdannelse, forstoppelse, mindre gastrointestinalt blodtap som kan føre til anemi i enkeltstående tilfeller. Mindre vanlige: Magesår / gastrointestinalt sår, perforasjon eller gastrointestinal blødning, med symptomer på melena hematemese, noen ganger dødelig, spesielt hos eldre. Ulcerøs stomatitt samt forverret kolitt og Crohns sykdom er rapportert etter administrering. Noen tilfeller av gastritt er observert og pankreatitt er rapportert. Magesyresykdom er rapportert. Svært sjeldne: Øsofagitt, dannelse av diafragmalignende strikturer i tarmene.

Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne: Leverskade, spesielt ved langvarig behandling, leversvikt. Unormal leverfunksjon, hepatitt og gulsott. Ved overdosering kan paracetamol forårsake akutt leversvikt, leversvikt, levernekrose og leverskade.
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Utslett (inkludert makulopapuløse utslett), kløe. Svært sjeldne: Alopeci. Hyperhidrose, purpura og lysfølsomhet. Eksfoliative dermatoser. Bulløse reaksjoner, inkludert erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse. Svært sjeldne tilfeller av alvorlige hudreaksjoner er rapportert. I enkeltstående tilfeller kan det forekomme alvorlige hudinfeksjoner bløtvevskomplikasjoner ved varicellainfeksjon. Ikke kjent: Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP).
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige: Urinretensjon. Sjeldne: Skade på nyrevevet (papillær nekrose), spesielt ved langvarig behandling. Svært sjeldne: Nefrotoksisitet i ulike former, inkludert interstitiell nefritt, nefrotisk syndrom samt akutt og kronisk nyresvikt. Bivirkninger på nyrene ses oftest etter overdosering, etter kronisk misbruk (ofte med flere ulike analgetika) eller i forbindelse med paracetamol-relatert levertoksisitet. Akutt tubulær nekrose forekommer vanligvis i forbindelse med leversvikt, men er i sjeldne tilfeller observert som et isolert funn. En eventuell økt risiko for nyrecellekarsinom er også blitt forbundet med kronisk bruk av paracetamol. Resultatet av en kaskuskontrollert studie av pasienter med nyresykdom i sluttstadiet tyder på at langvarig inntak av paracetamol kan øke risikoen signifikant for nyresykdom i sluttstadiet, spesielt hos pasienter som tar mer enn 1000 mg per dag.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige: Pyreksi. Svært sjeldne: Utmattelse og sykdomsfølelse.
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige: Postoperativ blødning etter tonsillektomi er rapportert.
Undersøkelser	Vanlige: Forhøyet alanin-aminotransferase, forhøyet gamma-glutamyltransferase og unormale leverfunksjonsprøver med paracetamol. Forhøyet blodkreatinin og forhøyet blodurea. Mindre vanlige: Forhøyet aspartat-aminotransferase, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet, forhøyet kreatinfosfokinase i blodet, redusert hemoglobin og økt antall blodplater. Sjeldne: Forhøyet urinsyrekonsentrasjoner i blodet.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
Metabolsk acidose med høyt aniongap

Tilfeller av metabolsk acidose med høyt aniongap forårsaket av pyroglutamat-acidose er observert hos pasienter med risikofaktorer og som bruker paracetamol (se avsnitt 4.4). Pyroglutamat-acidose kan forekomme som en konsekvens av lave glutation-nivåer hos disse pasientene.

Kliniske studier tyder på at bruk av ibuprofen, spesielt ved høy dose (2400 mg/dag), kan være forbundet med en liten økt risiko for arterielle trombotiske hendelser (for eksempel hjerteinfarkt eller slag) (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Paracetamol

Leverskade og til og med leversvikt kan forekomme etter overdosering av paracetamol. Symptomer på overdosering av paracetamol de første 24 timene er blekhet, kvalme, oppkast, anoreksi og buksmerter. Leverskade kan oppstå 12 til 48 timer etter inntak. Unormal glukosemetabolisering og metabolsk acidose kan forekomme. Ved alvorlig forgiftning kan leversvikt utvikles til encefalopati, koma og dødsfall. Akutt nyresvikt med akutt tubulær nekrose kan utvikles også uten at det foreligger alvorlig leverskade. Hjertearytmi er rapportert. Leverskade er mulig hos voksne som har tatt 10 g eller mer paracetamol på grunn av store mengder av en toksisk metabolitt.

Ibuprofen

Symptomer inkluderer kvalme, buksmerter og oppkast, svimmelhet, kramper og i sjeldne tilfeller bevisstløshet. Kliniske tegn på overdosering med ibuprofen kan være påvirkning på sentralnervesystemet og respirasjonssystemet.

Ved alvorlig forgiftning kan metabolsk acidose forekomme.

Langvarig bruk med høyere doser enn anbefalt eller overdosering kan føre til renal tubulær acidose og hypokalemi.

Behandling

Paracetamol

Umiddelbar behandling er svært viktig ved overdosering av paracetamol, selv om det ikke foreligger noen tydelige symptomer, på grunn av risikoen for leverskade som kan oppstå noen timer eller til og med dager senere. Medisinsk behandling tilrådes uten forsinkelse hos pasienter som har inntatt 7,5 g eller mer paracetamol de siste 4 timene. Spesifikk behandling for å reversere leverskade med en antidot som acetylcystein (intravenøst), metionin (peroralt) eller aktivt kull bør innledes så snart som mulig.

Behandling av overdosering av paracetamol bør utføres i henhold til nasjonale retningslinjer.

Evidens på alvorlige symptomer blir kanskje ikke tydelig før 4 eller 5 dager etter overdosering, og pasientene bør observeres nøye i en lang periode.

Ibuprofen

Behandlingen bør være symptomatisk og støttende, og omfatte sikring av frie luftveier samt overvåkning av hjertet og vitale tegn inntil pasienten er stabil. Ettersom legemidlet er surt og skilles ut i urinen, er det teoretisk fordelaktig å administrere alkali og fremkalle diurese. I tillegg til støttende tiltak kan bruk av peroralt aktivt kull bidra til å redusere absorpsjonen og reabsorpsjonen av ibuprofen-tabletter.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre analgetika og antipyretika, anilider, ATC-kode: N02BE51.

Virkningsmekanisme

Selv om nøyaktig sted og mekanisme for den smertestillende effekten av paracetamol ikke er klart definert, virker det som det fremkaller smertelindring ved å høyne smerteterskelen. Den potensielle mekanismen kan omfatte hemming av nitrogenoksidveien mediert av en rekke nevrotransmitterreseptorer, inkludert N-metyl-D-aspartat og substans P.

Ibuprofen er et propionsyrederivat med analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk aktivitet. Legemidlets terapeutiske effekter som NSAID skyldes dets hemmende effekt på enzymet cyklooksygenase, som fører til reduksjon i prostaglandinsyntesen.

Eksperimentelle data tyder på at ibuprofen kan hemme effekten av lave doser acetylsalisylsyre på blodplateaggregeringen kompetitivt når de gis samtidig. Noen farmakodynamiske studier viser at når enkelt doser av 400 mg ibuprofen ble tatt innen 8 timer før eller innen 30 minutter etter dosering av acetylsalisylsyre med umiddelbar frisetting (81 mg), oppstod det en redusert effekt av acetylsalisylsyre på dannelsen av tromboksan eller blodplateaggregeringen. Selv om det finnes usikkerheter rundt ekstrapolering av disse dataene til den kliniske situasjonen, kan det ikke utelukkes at regelmessig, langvarig bruk av ibuprofen kan redusere den hjertebeskyttende effekten av lave doser acetylsalisylsyre. Ingen klinisk relevant effekt anses sannsynlig ved tilfeldig bruk av ibuprofen (se pkt. 4.5).

Kliniske studier

Kliniske studier som er utført med denne faste dosekombinasjonen med paracetamol/ibuprofen, omfattet ikke pasienter i alderen 65 år og eldre for å fastsette om de responderte annerledes enn yngre pasienter.

I en effektstudie i fase III på 276 pasienter med moderate til alvorlige smerter etter kirurgisk behandling av hallux valgus, gav Comboval større smertelindring enn placebo eller sammenlignbare doser av paracetamol eller ibuprofen alene.

Analysen av tidsjustert SPID (sammenlagte forskjeller i smerteintensitet – Summed Pain Intensity Difference) 0–48 timer viste at dette legemidlet (gjennomsnitt = 23,41, SE = 2,50) gav mer effektiv smertelindring enn placebo (gjennomsnitt = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (gjennomsnitt = 10,42, SE = 2,50) eller ibuprofen (gjennomsnitt = 9,51, SE = 2,49) ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Comboval gis som infusjon på 15 minutter, og maksimal plasmakonsentrasjon av hvert legemiddel nås mot slutten av infusjonen. De to virkestoffene i dette legemidlet når maksimale plasmanivåer innenfor samme tidsintervall og har lignende halveringstid i plasma (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ timer, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ timer).

De farmakokinetiske parameterne for Comboval, som ble fastsatt i en studie på 29 friske forsøkspersoner, presenteres i tabell 2.

Tabell 2: Gjennomsnitt (SD) for farmakokinetiske parametere for paracetamol og ibuprofen i hver behandlingsgruppe.

	Behandling (gjennomsnitt $\pm$ SD)
--	------------------------------------

<i>Paracetamol</i>	Comboval infusjon, 15 minutter	Paracetamol IV IV infusjon, 15 minutter	Comboval halv dose IV infusjon, 15 minutter	Paracetamol/ Ibuprofen tabletter Oral tablett
C_{max} (ng/ml)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AUC_{0-t} (ng.t/ml)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.t/ml)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
T_{max} (t)	0,25 (slutten av infusjonen)	0,25 (slutten av infusjonen)	0,25 (slutten av infusjonen)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (t)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	Comboval infusjon, 15 minutter	Ibuprofen IV IV infusjon, 15 minutter	Comboval halv dose IV infusjon, 15 minutter	Paracetamol/ Ibuprofen tabletter Oral tablett
C_{max} (ng/ml)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
AUC_{0-t} (ng.t/ml)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.t/ml)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
T_{max} (t)	0,25 (slutten av infusjonen)	0,25 (slutten av infusjonen)	0,25 (slutten av infusjonen)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (t)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Merk: **Paracetamol/Ibuprofen** tabletter = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmdrasjerte tabletter.

Farmakokinetiske parametre var lignende etter en enkeltdose av den faste dosekombinasjonen med paracetamol/ibuprofen administrert enten intravenøst eller peroralt, bortsett fra at C_{max} av den intravenøse formuleringen var to ganger høyere verdien for den perorale formuleringen og, som forventet, ble T_{max} etter intravenøs administrering oppnådd mye raskere (på 15 minutter) enn med den perorale formuleringen.

Distribusjon

Paracetamol distribueres i det meste kroppsvev. Ibuprofen i stor grad (90–99 %) bundet til plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Paracetamol metaboliseres i stor utstrekning i leveren og skilles ut i urinen, hovedsakelig som inaktiv glukuronid og sulfatkonjugater. Mindre enn 5 % skilles ut uforandret. Metabolittene hos paracetamol omfatter et mindre hydroksylert mellomprodukt med levertoksisk aktivitet. Dette aktive mellomproduktet avgiftes gjennom konjugering med glutathion, men kan akkumuleres ved overdosering av paracetamol og forårsake alvorlig og til og med irreversibel leverskade dersom tilstanden ikke behandles.

Ibuprofen metaboliseres i stor utstrekning i leveren til inaktive forbindelser, hovedsakelig gjennom glukuronidering.

I en klinisk studie med enkeltdose ble ibuprofens effekt på den oksidative metabolismen hos paracetamol evaluert hos friske, fastende forsøkspersoner. Studieresultatene viste at ibuprofen ikke påvirket mengden paracetamol som gjennomgikk oksidativ metabolisme, ettersom mengden paracetamol og dens metabolitter (merkapturat-, cystein-, glukuronid- og sulfat-paracetamol) lignet

den hos paracetamol når det administreres alene eller ved samtidig administrering av ibuprofen (som en fast kombinasjon).

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden for paracetamol varierer fra omtrent 1 til 3 timer.

Begge de inaktive metabolittene og en liten mengde uforandret ibuprofen skilles ut raskt og fullstendig via nyrene, og 95 % av den administrerte dosen elimineres i urinen innen fire timer etter inntak.

Eliminasjonshalveringstiden for ibuprofen er 1,9 til 2,2 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetsstudier med enkeltdose og gjentatt dosering utført på rotte økte ikke risikoen for gastrointestinal eller renal toksisitet ved samtidig administrering av paracetamol og ibuprofen i et forhold som samsvarte det i Comboval (dvs. paracetamol/ibuprofen i forholdet 3,3:1) og ved dosenivåer som omtrent tilsvarte de som pasienter ville få ved bruk av dette legemidlet ved maksimal anbefalt dose.

Effekten av enkeltstående intravenøse eller perivenøse doser av Comboval i en studie av akutt lokal irritasjon på hannkanin viste at dette legemidlet har lite potensial til å fremkalle lokal irritasjon når det administreres intravenøst ved anbefalt dosenivå. Da det ble utført en blodkompatibilitetsanalyse *in vitro*, ble det heller ikke observert ytterligere hemolyse, flokkulering/utfelling av plasmaprotein eller blodplateaggregering med Comboval enn med paracetamol IV eller ibuprofen IV alene.

Ibuprofen

Den subkroniske og kroniske toksisiteten for ibuprofen i dyreforsøk ble først og fremst observert som skader og sår i mage-tarmkanalen. *In vitro*- og *in vivo*-studier gav ingen klinisk relevant evidens for mutagent potensial for ibuprofen. I studier på rotte og mus ble det ikke funnet evidens for karsinogene effekter av ibuprofen. Ibuprofen hemmet ovulasjonen hos kanin og forårsaket implantasjonsforstyrrelser hos flere arter (kanin, rotte og mus). Eksperimentelle studier har vist at ibuprofen passerer placenta. Etter administrering av toksiske doser for moren ble det observert en økt forekomst av misdannelser (ventrikulære septumdefekter).

Paracetamol

Paracetamol i levertoksiske doser viste genotoksisk og karsinogent potensial (lever- og blæretumorer) hos mus og rotte. Det anses imidlertid at denne genotoksiske og karsinogene aktiviteten er relatert til endringer i metabolismen hos paracetamol i høye doser/konsentrasjoner, og at den ikke utgjør noen risiko for klinisk bruk.

Konvensjonelle studier utført i henhold til gjeldende aksepterte standarder for evaluering av toksisitet på reproduksjon og utvikling er ikke tilgjengelig.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cysteinhydrokloridmonohydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Mannitol
Saltsyre (for pH-justering)
Natriumhydroksid (for pH-justering)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 ml klare, type II-hetteglass forseglet med en grå gummipropp i bromobutyl og en flip-off-hette i aluminium, i pakningsstørrelser på 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Trekk opp oppløsningen med en 0,8 mm kanyle (21-gauge), og perforer proppen loddrett på det angitte stedet.

Til pasienter som veier mindre enn 50 kg og som ikke trenger et fullt hetteglass (100 ml), skal den korrekte mengden infunderes og gjenværende oppløsning kastes.

Kontroller oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før administrering, når oppløsning og forpakning gjør det mulig. Dersom synlige, ugjennomsiktige partikler, misfarging eller andre fremmedlegemer observeres, skal oppløsningen ikke brukes.

Dette legemidlet skal ikke blandes med fortynningsmidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Dersom det trengs mindre enn et fullt hetteglass til en enkeltdose, skal den korrekte mengden infunderes og gjenværende oppløsning kastes (se også pkt. 4.2).

Dette legemidlet skal kun brukes til én pasient ved ett tilfelle. Det inneholder ikke noe antimikrobielt konserveringsmiddel. Ubrukt oppløsning skal kastes.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Laboratoire Aguetant
1 rue Alexander Fleming
69007 Lyon
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13578

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. februar 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2025