

9. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Comboval, infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32178

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Comboval

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En ml indeholder 10 mg paracetamol og ibuprofennatriumdihydrat svarende til 3 mg ibuprofen.

Et 100 ml hætteglas indeholder 1.000 mg paracetamol og ibuprofennatriumdihydrat svarende til 300 mg ibuprofen.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

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

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs opløsning uden synlige partikler med en pH-værdi på 6,3-7,3 og en osmolalitet på 285‑320 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Comboval er indiceret til voksne til symptomatisk korttidsbehandling af akutte, moderate smerter, hvor intravenøs administration anses for at være klinisk nødvendig, og/eller hvor andre administrationsveje ikke er mulige.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Kun til intravenøs administration og korttidsbrug i maksimalt 2 dage. Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, der er nødvendig for at behandle symptomerne (se pkt. 4.4).

Voksne (vægt > 50 kg)

Der gives et hætteglas (100 ml) som en 15 minutters infusion hver 6. time i nødvendigt omfang. En samlet daglig dosis på fire hætteglas (400 ml), hvilket svarer til 4.000 mg (4 g) paracetamol og 1.200 mg ibuprofen, må ikke overskrides.

Voksne (vægt ≤ 50 kg)

Voksne, der vejer 50 kg eller derunder, skal doseres i henhold til deres vægt med en dosering på 1,5 ml/kg (15 mg/kg paracetamol + 4,5 mg/kg ibuprofen) som en 15 minutters infusion hver 6. time i nødvendigt omfang. Dette svarer til en maksimal enkeltdosis på 75 ml (resterende lægemiddel i hætteglasset skal kasseres) og en samlet daglig dosis på 3.000 mg (3 g) paracetamol og 900 mg ibuprofen.

Pædiatrisk population

Dette lægemiddel er kontraindiceret til børn under 18 år (se pkt. 4.3).

Specielle populationer

*Ældre*

Der bør udvises forsigtighed ved valg af dosis til ældre patienter, der normalt starter i den lave ende af doseringsintervallet, så den afspejler den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- eller hjertefunktion og samtidig sygdom eller anden medicinsk behandling.

Ældre har øget risiko for alvorlige konsekvenser af bivirkningerne. Hvis det anses for nødvendigt at bruge et NSAID, skal den laveste effektive dosis anvendes i kortest mulige tid. Behandlingen bør evalueres med regelmæssige intervaller og seponeres, hvis der ikke ses nogen fordel, eller der opstår intolerance. Patienten skal monitoreres regelmæssigt for gastrointestinal blødning under behandling med et NSAID.

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed med doseringen af ibuprofen til patienter med nedsat nyrefunktion. Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Doseringen skal vurderes individuelt. Initialdosen skal reduceres hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Dosen skal være så lav som muligt og bruges i den kortest mulige tid, der er nødvendig for at behandle symptomerne. Nyrefunktionen skal monitoreres (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Anvendelse af paracetamol i doser, som er højere end de anbefalede, kan føre til hepatotoksicitet og endda leverinsufficiens og død. Hos patienter med yderligere risikofaktorer for hepatotoksicitet, for eksempel hepatocellulær insufficiens, kronisk alkoholisme, kronisk fejlernæring (lave niveauer af glutathion i leveren), eller dehydrering bør en samlet daglig dosis på 3.000 mg (3 g) paracetamol ikke overskrides.

Dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3). En patient med symptomer og/eller tegn, der tyder på leverdysfunktion, eller som har unormale værdier i leverfunktionstest, bør evalueres for tegn på udvikling af en mere alvorlig leverreaktion under behandlingen, og behandlingen bør seponeres. Behandlingen skal seponeres, hvis der udvikles kliniske tegn og symptomer svarende til leversygdom, eller hvis der opstår systemiske manifestationer (fx eosinofili, udslæt osv.).

**Administration**

Dette lægemiddel skal administreres som en 15 minutters intravenøs infusion.

Som det er tilfældet for alle infusionsopløsninger i hætteglas, skal man huske, at nøje monitorering er påkrævet, især i slutningen af infusionen, uanset administrationsvej. For at undgå luftemboli er denne monitorering i slutningen af infusionen især vigtig ved infusion med central administration.

**4.3 Kontraindikationer**

Dette produkt er kontraindiceret til brug:

* hos patienter med kendt overfølsomhed over for paracetamol, ibuprofen, andre NSAIDer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* hos patienter med svær hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV)
* hos patienter med aktiv alkoholisme, da et kronisk overforbrug af alkohol kan prædisponere patienten for hepatotoksicitet (på grund af lægemidlets indhold af paracetamol)
* hos patienter med tidligere tilfælde af astma, urticaria eller allergilignende reaktioner efter at have fået acetylsalicylsyre eller andre NSAIDer
* hos patienter med tilfælde af gastrointestinal blødning eller perforation i anamnesen, der er forbundet med tidligere NSAID-behandling
* hos patienter med aktiv eller tidligere tilfælde af tilbagevendende peptisk ulceration/blødning (mindst to adskilte episoder med påvist ulceration eller blødning)
* hos patienter med svær leverinsufficiens eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.4.)
* hos patienter med cerebrovaskulær eller anden aktiv blødning
* hos patienter med koagulationsforstyrrelser samt tilstande, der medfører øget tendens til blødning
* hos patienter med svær dehydrering (forårsaget af opkastning, diarré eller utilstrækkeligt væskeindtag)
* under tredje trimester af en graviditet (se pkt. 4.6)
* hos patienter under 18 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bivirkninger kan minimeres ved at anvende den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, der er nødvendig for at behandle symptomerne. Dette lægemiddel er beregnet til korttidsbrug, og anvendelse i mere end 2 dage anbefales ikke.

Anvendelse af dette lægemiddel samtidig med NSAIDer, herunder selektive cyklooxygenase-2-hæmmere, skal undgås.

For at undgå risikoen for overdosering

* skal det kontrolleres, at anden medicin ikke indeholder paracetamol eller NSAIDer
* skal de anbefalede maksimumdoser overholdes (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære trombotiske hændelser

Kliniske studier indikerer, at anvendelse af ibuprofen, især i en høj dosis (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske hændelser (for eksempel myokardieinfarkt eller stroke). Generelt indikerer epidemiologiske studier ikke, at en lav dosis ibuprofen (fx 1.200 mg/dag) er forbundet med forhøjet risiko for arterielle trombotiske hændelser.

Patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse II-III), konstateret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriel sygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom må kun behandles med ibuprofen efter nøje overvejelse, og høje doser (2.400 mg/dag) skal undgås.

Det skal også overvejes nøje, inden langtidsbehandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulære hændelser (fx hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus samt rygning) initieres. Det gælder især, hvis der er behov for høje doser ibuprofen (2.400 mg/dag).

Nedsat leverfunktion

Anvendelse af paracetamol i doser højere end de anbefalede kan føre til hepatotoksicitet og endda leverinsufficiens og død. Desuden skal patienter med nedsat leverfunktion eller leversygdom i anamnesen, som er i langtidsbehandling med ibuprofen eller paracetamol, have leverfunktionen kontrolleret med regelmæssige intervaller, da det er rapporteret, at ibuprofen har en mindre og forbigående virkning på leverenzymerne. Reduktion af dosis anbefales hos patienter, der udviser tegn på forværring af leverfunktionen. Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som udvikler svær leverinsufficiens (se pkt. 4.3).

Som det er tilfældet med andre NSAIDer, er der også for ibuprofen indberettet alvorlige leverreaktioner, herunder gulsot og tilfælde af fatal hepatitis, om end disse har været sjældne. Ibuprofen skal seponeres, hvis unormale resultater af leverfunktionstest vedvarer eller forværres; hvis der udvikles kliniske tegn og symptomer svarende til leversygdom, eller der opstår systemiske manifestationer (fx eosinofili, udslæt osv.). Det er rapporteret, at begge aktive stoffer har forårsaget hepatotoksicitet og endda leverinsufficiens, især paracetamol.

Nedsat nyrefunktion

Paracetamol kan anvendes til patienter med kronisk nyresygdom uden at justere doseringen. Der er minimal risiko for toksicitet af paracetamol hos patienter med moderat til svær nyreinsufficiens. På grund af indholdet af ibuprofen i dette produkt skal der dog udvises forsigtighed i forbindelse med initiering af behandling med ibuprofen hos patienter, der er dehydrerede. Ibuprofens to vigtigste metabolitter udskilles fortrinsvis i urinen, og en nedsat nyrefunktion kan medføre akkumulering af disse metabolitter. Betydningen af dette kendes ikke. Det er rapporteret, at NSAIDer har forårsaget nefrotoksicitet i forskellige former: interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom samt nyreinsufficiens. En svækkelse af nyrefunktionen efter anvendelse af ibuprofen er normalt reversibel. Hos patienter med nedsat nyre-, hjerte- eller leverfunktion, patienter, der får diuretika og ACE-hæmmere, samt ældre personer skal der udvises forsigtighed, da anvendelse af NSAIDer kan medføre svækkelse af nyrefunktionen. Dosen bør være så lav som muligt, og nyrefunktionen skal monitoreres hos disse patienter. Behandlingen skal afbrydes hos patienter, som udvikler svær nyreinsufficiens (se pkt. 4.3).

Kombineret anvendelse af ACE-hæmmere eller angiotensinreceptorantagonister, antiinflammatoriske lægemidler og thiaziddiuretika

Anvendelse af et ACE-hæmmende lægemiddel (ACE-hæmmer eller angiotensinreceptor-antagonist), et antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID eller COX-2-hæmmer) samt thiaziddiuretika på samme tid øger risikoen for nyreinsufficiens. Dette omfatter også anvendelse i produkter som faste kombinationer, der indeholder mere end én lægemiddelklasse. Kombineret anvendelse af disse præparater skal ledsages af øget monitorering af serumkreatinin, især ved iværksættelse af kombinationen. Lægemidler fra disse tre klasser skal kombineres med forsigtighed, især hos ældre patienter eller patienter med eksisterende nyresvækkelse.

Ældre

Dosen skal være så lav som muligt og bruges i den kortest mulige tid, der er nødvendig for at behandle symptomerne. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af ibuprofen til voksne over 65 år, hvor komorbiditeter og samtidig medicinering skal tages i betragtning på grund af en forhøjet risiko for bivirkninger, især hjerteinsufficiens, gastrointestinal ulceration og nyresvækkelse.

Hæmatologiske virkninger

Der er rapporteret sjældne tilfælde af bloddyskrasier. Patienter i langtidsbehandling med ibuprofen skal regelmæssigt underkastes hæmatologisk monitorering.

Anafylaktoide reaktioner

Som standardpraksis ved intravenøs infusion anbefales nøje monitorering af patienten, især i starten af infusionen, for at opdage en eventuel anafylaktisk reaktion, der skyldes det aktive stof eller hjælpestofferne.

Der er i meget sjældne tilfælde observeret alvorlige akutte overfølsomhedsreaktioner (fx anafylaktisk shock). Behandlingen skal seponeres, og symptomatisk behandling iværksættes ved de første tegn på en overfølsomhedsreaktion efter administration af dette lægemiddel. De medicinsk nødvendige foranstaltninger i overensstemmelse med symptomerne skal iværksættes af specialister.

Koagulationsdefekter

Ibuprofen kan som alle andre NSAIDer hæmme trombocytaggregationen. Ibuprofen har vist sig at forlænge blødningstiden (dog inden for normalområdet) hos raske personer. Da denne effekt med forlænget blødning kan være særlig kraftig hos patienter med underliggende hæmostatiske defekter, skal produkter, der indeholder ibuprofen, anvendes med forsigtighed hos personer med intrinsiske koagulationsdefekter samt patienter i behandling med antikoagulantia. Patienter med koagulationsforstyrrelser eller patienter, der opereres, skal monitoreres. Der er behov for særlig årvågenhed, når produktet anvendes til patienter umiddelbart efter større operationer.

Gastrointestinale hændelser

Der er rapporteret om gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation, der kan være fatal, for alle NSAIDer. Disse hændelser kan opstå når som helst under behandlingen med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige gastrointestinale hændelser.

Risikoen for gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation stiger i takt med højere NSAID’doser hos patienter med tidligere tilfælde af ulcus, især komplicerede tilfælde med blødning eller perforation (se pkt. 4.3) samt hos ældre. Disse patienter bør starte behandlingen på den laveste mulige dosis.

Kombinationsbehandling med beskyttende midler (fx misoprostol eller protonpumpe-hæmmere) bør overvejes til disse patienter og desuden til patienter, der har behov for samtidig lavdosis-acetylsalicylsyre eller andre lægemidler, der sandsynligvis vil forhøje den gastrointestinale risiko (se nedenfor og pkt. 4.5). Patienter med tidligere tilfælde af gastrointestinal toksicitet, især ældre patienter, bør indberette eventuelle usædvanlige abdominale symptomer (herunder specielt gastrointestinal blødning), især i de indledende faser af behandlingen.

Der tilrådes til forsigtighed ved anvendelse til patienter, der får samtidig præparater, som kan øge risikoen for ulceration eller blødning, for eksempel orale kortikosteroider, antikoagulantia (fx warfarin), selektive serotonin reuptake-hæmmere eller antithrombocyt-midler (fx acetylsalicylsyre) (se pkt. 4.5).

På grund af indholdet af ibuprofen skal dette lægemiddel anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere tilfælde af gastrointestinal sygdom (ulcerativ colitis, Crohns sygdom) og hos patienter med porfyri.

Ældre har øget hyppighed af bivirkninger af NSAIDer, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatal (se pkt. 4.2).

Dette produkt skal seponeres ved ethvert tegn på gastrointestinal blødning eller ulceration.

Hypertension

NSAIDer kan føre til debut af ny hypertension eller forværring af eksisterende hypertension, og patienter, der får antihypertensiva med NSAIDer, kan have nedsat antihypertensiv respons. Der tilrådes til forsigtighed ved ordination af NSAIDer til patienter med hypertension. Blodtryk skal monitoreres nøje under initiering af behandling med et NSAID og efterfølgende med regelmæssige intervaller.

Hjerteinsufficiens

Der er observeret væskeretention og ødem hos nogle patienter, som fik NSAIDer. Der tilrådes derfor til forsigtighed ved anvendelse til patienter med væskeretention eller hjerteinsufficiens.

Alvorlige hudreaktioner

NSAIDer kan i meget sjældne tilfælde forårsage alvorlige kutane bivirkninger, for eksempel eksfoliativ dermatitis, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS), der kan være fatalt og opstå uden varsel. Der er rapporteret om akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med produkter, der indeholdt ibuprofen. Patienterne forekommer at have den højeste risiko for disse reaktioner tidligt i behandlingsforløbet, idet reaktionerne i de fleste tilfælde starter inden for den første måneds behandling.

Patienterne skal informeres om tegnene og symptomerne på alvorlige hudreaktioner og anmodes om at søge læge ved debut af hududslæt eller andre tegn på overfølsomhed.

Varicella kan undtagelsesvis forårsage alvorlige infektiøse komplikationer i hud og blødvæv. Foreløbig kan det ikke udelukkes, at NSAIDer spiller en medvirkende rolle i forværringen af disse infektioner. Det tilrådes derfor at undgå anvendelse af dette lægemiddel i tilfælde af varicella.

Eksisterende astma

Produkter, der indeholder ibuprofen, bør ikke gives til patienter med astma, der er følsom over for acetylsalicylsyre, og skal anvendes med forsigtighed til patienter med eksisterende astma.

Virkninger på øjne

Der er observeret bivirkninger på øjnene efter anvendelse af NSAIDer. Patienter, der udvikler synsforstyrrelser under behandling med produkter, som indeholder ibuprofen, skal derfor have undersøgt øjnene.

Aseptisk meningitis

Der er rapporteret om aseptisk meningitis efter anvendelse af produkter, der indeholdt ibuprofen, men kun i sjældne tilfælde. Det er sædvanligvis, men ikke altid, forekommet hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE) eller andre bindevævssygdomme.

Indvirkning på laboratorieprøver

Paracetamol forårsager ingen interferens med laboratorieanalyser, når gængse analysesystemer anvendes. Visse metoder giver dog mulighed for indvirkning på laboratorieprøver, som beskrevet herunder:

*Urin- og blodprøver*

I terapeutiske doser kan paracetamol indvirke på bestemmelsen af 5-hydroxyindoleddikesyre (5HIAA) og give falsk-positive resultater. Falske bestemmelser kan forebygges ved at undgå indtagelse af paracetamol adskillige timer inden og under indsamling af urinprøven.

Indtagelse af paracetamol kan påvirke urinsyretests, hvor der bruges fosforwolframsyre.

Indtagelse af paracetamol kan påvirke blodsukkertests, hvor der bruges glukose-oxidase-peroxidase.

Maskering af symptomer på underliggende infektioner

Dette lægemiddel kan maskere symptomerne på en infektion, hvilket kan medføre forsinket initiering af relevant behandling og dermed forværring af infektionens udfald. Dette er observeret ved bakteriel samfundserhvervet pneumoni og bakterielle komplikationer til varicella. Det tilrådes at monitorere infektionen, hvis Comboval gives som smertestillende middel i forbindelse med en infektion. Hvis patienten ikke er indlagt på hospital, skal han/hun kontakte sin læge, såfremt symptomerne varer ved eller forværres.

Langvarig anvendelse af analgetika

Der kan opstå hovedpine efter langvarig anvendelse af analgetika, som ikke må behandles ved at forhøje dosis af lægemidlet.

Særlige advarsler

Der er evidens for, at lægemidler, som hæmmer cyclooxygenase/prostaglandin-syntesen, kan forårsage nedsat fertilitet hos kvinder som følge af en effekt på ægløsningen. Denne effekt er reversibel ved seponering af lægemidlet.

Ibuprofen må kun anvendes efter nøje vurdering af fordele kontra risici hos patienter med kongenitte forstyrrelser i porfyrinmetabolismen (fx akut intermitterende porfyri).

Bivirkninger forbundet med det aktive stof, især bivirkninger i mave-tarm-kanalen eller centralnervesystemet, kan være forstærkede ved samtidig indtagelse af alkohol og anvendelse af NSAIDer.

Der skal derfor udvises forsigtighed i forbindelse med patienter med visse tilstande, der kan forværres:

* Hos patienter, der reagerer allergisk over for andre stoffer, da de også har forhøjet risiko for overfølsomhedsreaktioner ved anvendelse af dette lægemiddel.
* Hos patienter, der lider af høfeber, nasale polypper eller kronisk obstruktive lungesygdomme, da de har forhøjet risiko for at få en allergisk reaktion. En sådan reaktion kan vise sig som astmaanfald (såkaldt analgetisk astma), Quinckes ødem eller urticaria.

Forsigtighed tilrådes, når paracetamol gives samtidigt med flucloxacillin på grund af den forhøjede risiko for metabolisk acidose med højt anion-gap (HAGMA), særligt for patienter med svært nedsat nyrefunktion, sepsis, fejlernæring og andre kilder til glutathionmangel (f.eks. kronisk alkoholisme), så vel som for dem, der anvender maksimale daglige doser af paracetamol. Tæt monitorering anbefales herunder måling af 5-oxoprolin i urinen.

Dette lægemiddel indeholder 35,06 mg natrium pr. 100 ml hætteglas, svarende til 1,75 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dette lægemiddel bør ikke tages samtidig med andre lægemidler, der indeholder paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyre eller salicylater eller samtidig med andre antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDer), medmindre det sker efter en læge anvisning.

Ibuprofen

Som det er tilfældet med andre lægemidler, der indeholder ibuprofen, skal følgende kombinationer med Comboval undgås:

* *Dicumarol-gruppen*

NSAIDer kan forstærke virkningen af antikoagulantia såsom warfarin. Eksperimentelle studier har vist, at ibuprofen forstærker warfarins indvirkning på blødningstiden. NSAIDer og dicumarol-gruppen metaboliseres af det samme enzym, CYP2C9.

* *Antitrombotisk medicin*

NSAIDer må ikke kombineres med antitrombotisk medicin såsom ticlopidin på grund af den additive hæmning af trombocytfunktionen (se nedenfor).

* *Methotrexat*

NSAIDer hæmmer den tubulære sekretion af methotrexat, og der kan derfor også forekomme en vis metabolisk interaktion med nedsat clearance af methotrexat. Risikoen for en potentiel interaktion mellem et NSAID og methotrexat skal også overvejes i forbindelse med lavdosisbehandling med methotrexat, især hos patienter med nedsat nyrefunktion. Nyrefunktion skal altid monitoreres, når der gives kombinations-behandling. Forsigtighed bør udvises, hvis både et NSAID og methotrexat gives inden for 24 timer, da plasmaniveauerne af methotrexat kan stige og forårsage øget toksicitet. Det skal derfor altid undgås at ordinere et NSAID samtidig med højdosisbehandling med methotrexat.

* *Acetylsalicylsyre*

Samtidig administration af ibuprofen og acetylsalicylsyre frarådes generelt på grund af muligheden for forstærkede bivirkninger. Forsøgsdata indikerer, at ibuprofen kan udløse en kompetitiv hæmning af lavdosis-acetylsalicylsyrens virkning på trombocyaggregationen, når de gives samtidig. Selvom der er uvished om ekstrapolering af disse data til den kliniske situation, kan man ikke udelukke muligheden for, at regelmæssig længerevarende anvendelse af ibuprofen kan mindske den kardiobeskyttende virkning af lavdosis-acetylsalicylsyre. Ingen klinisk relevant virkning anses for at være sandsynlig ved lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen (se pkt. 5.1).

* *Lithium*

Ibuprofen mindsker nyrernes clearance af lithium, og derfor kan serumniveauerne af lithium stige. Kombinationen bør undgås, medmindre der kan udføres hyppige kontroller af serumlithium, og dosis af lithium eventuelt kan reduceres.

* *Hjerteglykosider*

NSAIDer kan forværre hjerteinsufficiens, mindske den glomerulære filtration og forhøje plasmaniveauerne af hjerteglykosider (fx digoxin).

* *Mifepriston*

Der kan teoretisk forekomme nedsat virkning af lægemidlet på grund af de antiprostaglandine egenskaber ved NSAIDer, herunder acetylsalicylsyre. Begrænset evidens indikerer, at samtidig administration af NSAIDer på samme dag som administration af prostaglandin ikke har nogen negativ indflydelse på mifepristons eller prostaglandinets virkninger på den cervikale modning eller livmoderens kontraktilitet og ikke mindsker den kliniske virkning af en medicinsk abort.

* *ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister*

Der er øget risiko for akut nyreinsufficiens, som normalt er reversibel, hos patienter med nedsat nyrefunktion (fx dehydrerede og/eller ældre patienter), når behandling med ACE-hæmmere eller angiotensin-II-antagonister gives samtidig med NSAIDer, herunder selektive cyclooxygenase-2-hæmmere. Kombinationen skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, især ældre patienter. Patienterne skal være tilstrækkeligt hydrerede, og kontrol af nyrefunktionen bør overvejes efter initiering af kombinationsbehandlingen og med regelmæssige intervaller under behandlingen (se pkt. 4.4).

* *Betablokkere*

NSAIDer modvirker den antihypertensive virkning af betaadrenoceptorblokerende lægemidler.

* *Sulfonylurinstoffer*

Der er sjældne rapporter om hypoglykæmi hos patienter i behandling med lægemidler med sulfonylurinstoffer, der får ibuprofen.

* *Zidovudin*

Der er evidens for øget risiko for hæmartroser og hæmatom hos hiv-positive blødere, der får samtidig behandling med zidovudin og ibuprofen.

* *Quinolon-antibiotika*

Dyreforsøg indikerer, at NSAIDer kan øge risikoen for krampeanfald forbundet med quinolon-antibiotika. Patienter, der får NSAIDer og quinoloner, kan have øget risiko for at få krampeanfald.

* *Thiazider, thiazid-relaterede præparater samt loop-diuretika*

NSAIDer kan modvirke den diuretiske virkning af furosemid og bumetanid, muligvis på grund af hæmning af prostaglandinsyntesen. De kan desuden modvirke den antihypertensive virkning af thiazider.

* *Kaliumbesparende diuretika*

Samtidig anvendelse kan føre til hyperkaliæmi.

* *Aminoglykosider*

NSAIDer kan nedsætte udskillelsen af aminoglykosider.

* *Selektive serotonin reuptake-hæmmere (SSRI'er)*

SSRI'er og NSAIDer medfører hver især en forhøjet risiko for blødning, for eksempel fra mave-tarm-kanalen. Denne risiko forstærkes ved kombinationsbehandling. Mekanismen kan muligvis være forbundet med mindsket optagelse af serotonin i trombocytterne (se pkt. 4.4).

* *Ciclosporin*

Samtidig administration af NSAIDer og ciclosporin menes at kunne forhøje risikoen for nefrotoksicitet på grund af den reducerede syntese af prostacyklin i nyrerne. Nyrefunktionen skal derfor monitoreres nøje ved kombinationsbehandling.

* *Captopril*

Eksperimentelle studier tyder på, at ibuprofen modvirker captoprils virkning på udskillelsen af natrium.

* *Tacrolimus*

Samtidig administration af NSAIDer og tacrolimus menes at kunne forhøje risikoen for nefrotoksicitet på grund af den reducerede syntese af prostacyklin i nyrerne. Nyrefunktionen skal derfor monitoreres nøje ved kombinationsbehandling.

* *Kortikosteroider*

Samtidig behandling medfører forhøjet risiko for gastrointestinal ulceration eller blødning.

* *CYP2C9-hæmmere*

Samtidig administration af ibuprofen og CYP2C9-hæmmere kan øge eksponeringen for ibuprofen (CYP2C9-substrat). I et studie med voriconazol og fluconazol (CYP2C9-hæmmere) er der observeret en stigning i eksponeringen for S(+)-ibuprofen på cirka 80 til 100 %. Det bør overvejes at reducere dosis af ibuprofen, hvis potente CYP2C9-hæmmere administreres samtidig, og især hvis højdosis-ibuprofen administreres samtidig med enten voriconazol eller fluconazol.

* *Phenytoin*

Plasmaniveauerne af phenytoin kan blive forhøjet ved samtidig behandling med ibuprofen, og risikoen for toksicitet kan derfor stige.

* *Probenecid og sulfinpyrazon*

Lægemidler, der indeholder probenecid eller sulfinpyrazon, kan forsinke udskillelsen af ibuprofen.

* *Urteekstrakter*

Ginkgo biloba kan øge risikoen for blødning ved anvendelse af NSAIDer.

Paracetamol

* Probenecid hæmmer paracetamols binding til glucuronsyre og reducerer derfor clearancen af paracetamol med en faktor på cirka 2. Dosis af paracetamol bør reduceres hos patienter, der samtidig får probenecid.
* Enzyminducerende lægemidler såsom visse antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) reducerede paracetamols plasma-AUC til cirka 60 % i farmakokinetiske undersøgelser. Andre stoffer med enzyminducerende egenskaber (dvs. rifampicin, *Hypericum*) kan også medføre reducerede koncentrationer af paracetamol. Desuden er risikoen for leverskade under behandling med den maksimalt anbefalede dosis paracetamol sandsynligvis højere hos patienter, der får enzyminducerende lægemidler.
* Zidovudin kan påvirke paracetamols metabolisme og omvendt, hvilket kan forstærke toksiciteten af begge.
* Doseringen af antikoagulantia (warfarin) skal muligvis reduceres, hvis paracetamol og antikoagulantia tages i længere tid.
* Der er rapporteret om svær hepatotoksicitet ved terapeutiske doser eller moderate overdoser af paracetamol hos patienter, der fik isoniazid alene eller sammen med andre lægemidler til behandling af tuberkulose.
* Paracetamol kan påvirke chloramphenicols farmakokinetik. Monitorering af plasmaniveauerne af chloramphenicol anbefales, hvis paracetamol skal kombineres med injektionsbehandling med chloramphenicol.
* Ethylalcohol forstærker paracetamols toksicitet, muligvis ved at inducere produktion i leveren af paracetamol-afledte hepatotoksiske produkter.
* Der bør udvises forsigtighed, når paracetamol anvendes samtidig med flucloxacillin, idet samtidig brug kan være forbundet med metabolisk acidose med højt anion-gap, særligt hos patienter med risikofaktorer (se afsnit 4.4).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af dette produkt til mennesker under graviditet. På grund af indholdet af ibuprofen er dette lægemiddel kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se nedenfor).

*For ibuprofen*

Hæmning af prostaglandinsyntesen kan have en skadelig indvirkning på graviditeten og/eller embryoets/fosterets udvikling. Data fra epidemiologiske studier tyder på en øget risiko for spontan abort og for medfødte misdannelser i barnets hjerte og gastroschisis ved brug af prostaglandinsyntese-hæmmere i den tidlige graviditet. Den absolutte risiko for misdannelser i hjertet steg fra mindre end 1 % til cirka 1,5 %. Risikoen menes at stige i takt med øget dosis og behandlingsvarighed. Hos dyr har administration af prostaglandin-syntese-hæmmere vist sig at medføre øget hyppighed af præ- og postimplantationstab samt embryo-/fosterdød. Endvidere er der fundet øget forekomst af forskellige misdannelser, herunder kardiovaskulære misdannelser, hos dyr, der har fået prostaglandinsyntese-hæmmere i den organudviklende periode. Fra den 20. uge i graviditeten og fremefter kan brug af ibuprofen forårsage oligohydramnion, der skyldes nyresvigt hos fosteret. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er som regel reversibelt efter behandlingsophør. Derudover er der rapporteret om konstriktion af ductus arteriosus efter behandling i andet trimester, som i de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. Derfor bør ibuprofen kun anvendes på tvingende indikation i graviditetens første og andet trimester. Hvis ibuprofen anvendes af en kvinde, som forsøger at blive gravid, eller tages i graviditetens første og andet trimester, bør dosis være så lav og behandlingstiden så kort som muligt. Overvågning for oligohydramnion og konstriktion af ductus arteriosus forud for fødslen skal overvejes efter eksponering for ibuprofen i adskillige dage fra graviditetens uge 20 og fremefter. Behandlingen skal stoppes, hvis oligohydramnion konstateres.

I graviditetens tredje trimester kan alle prostaglandinsyntese-hæmmere udsætte fosteret for:

* kardiopulmonal toksicitet (præmatur konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension);
* renal dysfunktion der kan føre til renalinsufficiens med oligohydramnios (se ovenfor).

Ved graviditetens afslutning kan moder og spædbarn blive udsat for:

* forlænget blødningstid som følge af nedsat aggregationsevne, hvilket kan forekomme selv ved meget lave doser;
* hæmning af livmoderens kontraktioner, hvilket kan medføre forsinket eller forlænget fødsel.

Dette lægemiddel er derfor kontraindiceret i graviditetens tredje trimester (se pkt. 4.3).

*For paracetamol*

En stor mængde data vedrørende gravide kvinder, der har brugt paracetamol, indikerer hverken misdannende eller føtal/neonatal toksicitet. Epidemiologiske undersøgelser af neuroudviklingen hos børn, der blev eksponeret for paracetamol *in utero*, viser inkonklusive resultater. Ved klinisk behov kan paracetamol anvendes under graviditet. Det bør dog anvendes i den laveste effektive dosis i kortest mulige tid og med den mindst mulige hyppighed.

Amning

Paracetamol udskilles i modermælk, men ikke i en klinisk signifikant mængde, og de tilgængelige offentliggjorte data kontraindicerer ikke amning, så længe den anbefalede dosering ikke overskrides.

Ibuprofen og dets metabolitter kan passere ind i modermælk i meget små mængder. Med terapeutiske doser i korttidsbehandling forekommer en risiko for indflydelse på barnet usandsynlig.

I lyset af ovenstående evidens er det ikke nødvendigt at afbryde amning ved korttidsbehandling med den anbefalede dosis af dette produkt.

Fertilitet

Anvendelse af produktet kan forringe fertiliteten hos kvinder, og anvendelse anbefales ikke til kvinder, der forsøger at blive gravide. For kvinder, som har problemer med at blive gravide, eller som undersøges for infertilitet, bør seponering af produktet overvejes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bivirkninger såsom svimmelhed, døsighed, fatigue og synsforstyrrelser kan opstå efter anvendelse af NSAIDer. Patienter, der er berørt af disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske forsøg, hvor dette lægemiddel blev administreret intravenøst og sammen med en fast oral dosiskombination af paracetamol/ibuprofen (tabletter), har ikke vist nogen andre bivirkninger end dem, der gælder for paracetamol alene eller ibuprofen alene.

Bivirkninger er anført nedenfor som foretrukken term i henhold til MedDRA, inddelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | **Meget sjælden**: Forværring af infektionsrelaterede inflammationer (fx udvikling af nekrotiserende fascitis), der falder sammen med brugen af NSAIDer, er beskrevet. |
| **Blod og lymfesystem** | **Ikke almindelig**: Fald i hæmoglobin og hæmatokrit. Om end der ikke er fastlagt en kausal sammenhæng, er der rapporteret om blødningsepisoder (fx epistaxis, menoragi) under behandling med lægemidlet.  **Meget sjælden**: Der er rapporteret om hæmatopoietiske forstyrrelser (agranulocytose, anæmi, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi, leukopeni, neutropeni, pancytopeni og trombocytopeni med eller uden purpura) efter anvendelse af ibuprofen, der dog ikke nødvendigvis var kausalt forbundet med lægemidlet. |
| **Immunsystemet** | **Meget sjælden**: Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner, herunder hududslæt og krydsfølsomhed med sympatomimetika.  **Ikke almindelig**: Der er rapporteret om andre allergiske reaktioner, men en kausal sammenhæng er ikke fastlagt: serumsyge, lupus erythematosus, Henoch-Schönleins purpura, angioødem. |
| **Metabolisme og ernæring**: | **Meget sjælden**: Et tilfælde af metabolisk acidose, hvor kausaliteten er uvis, da der blev indtaget mere end ét lægemiddel. Tilfældet af metabolisk acidose opstod efter indtagelse af 75 gram paracetamol, 1,95 gram acetylsalicylsyre og en lille mængde flydende rengøringsmiddel. Patienten havde desuden krampeanfald i anamnesen, som forfatterne tilskrev et forhøjet laktatniveau, der kunne tyde på metabolisk acidose.  Metaboliske bivirkninger har omfattet hypokaliæmi. Der er indberettet metaboliske bivirkninger, herunder metabolisk acidose, efter en kraftig overdosis paracetamol.  **Ikke almindelig**: Gynækomasti, hypoglykæmisk reaktion. |
| **Nervesystemet** | **Almindelig**: Svimmelhed, hovedpine, nervøsitet.  **Ikke almindelig**: Depression, insomni, konfusion, emotionel labilitet, somnolens, aseptisk meningitis med feber og coma.  **Sjælden**: Paræstesi, hallucinationer, unormale drømme.  **Meget sjælden**: Paradoksal stimulation, optisk neuritis, psykomotorisk svækkelse, ekstrapyramidale virkninger, tremor og krampeanfald. |
| **Øjne** | **Ikke almindelig**: Amblyopi (sløret og/eller nedsat syn, skotom og/eller ændret farvesyn) er forekommet, men har normalt været reversibel efter afbrydelse af behandlingen. Patienter med øjengener bør få foretaget en øjenundersøgelse, der omfatter de centrale områder af synsfelterne. |
| **Øre og labyrint** | **Meget sjælden**: Vertigo.  **Almindelig**: Tinnitus (for lægemidler, der indeholder ibuprofen). |
| **Hjerte** | **Almindelig**: Ødem, væskeretention; generelt reagerer væskeretention straks på seponering af lægemidlet.  **Meget sjælden**: Der er indberettet palpitationer, takykardi, arytmi og andre hjerterytmeforstyrrelser. Der er indberettet hypertension og hjerteinsufficiens i forbindelse med behandling med NSAID. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | **Ikke almindelig**: Fortykkede luftvejssekretioner. Der er indberettet stridor hos børn, der fik foretaget tonsillektomi. Der er indberettet hypoxæmi.  **Meget sjælden**: Respiratoriske reaktioner, inklusive astma, forværring af astma, bronkospasme og dyspnø. |
| **Mave-tarm-kanalen** | **Almindelig**: Abdominalsmerter, diarré, dyspepsi, nausea, ubehag i maven og opkastning, flatulens, obstipation, let gastrointestinalt blodtab, som i usædvanlige tilfælde kan forårsage anæmi.  **Ikke almindelig**: Peptisk/gastrointestinal ulceration, perforation eller gastrointestinal blødning med symptomer på melæna, hæmatemese – sommetider fatalt, især hos ældre. Der er indberettet ulcerativ stomatitis samt forværring af colitis og Crohns sygdom efter administration. Der er mindre hyppigt observeret gastritis, og indberettet pancreatitis. Der er indberettet peptisk sygdom.  **Meget sjælden**: Øsofagit, dannelse af intestinale membranlignende strikturer. |
| **Lever og galdeveje** | **Meget sjælden**: Leverskade, især ved langtidsbehandling, leverinsufficiens. Unormal leverfunktion, hepatitis og gulsot. Overdosering af paracetamol kan forårsage akut leverinsufficiens, leverinsufficiens, levernekrose samt leverskade. |
| **Hud og subkutane væv** | **Almindelig**: Udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt), pruritus.  **Meget sjælden**: Alopeci. Hyperhidrose, purpura og lysfølsomhed. Eksfoliative dermatoser. Bulløse reaktioner, herunder erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom samt toksisk epidermal nekrolyse. Der er indberettet meget sjældne tilfælde af alvorlige hudreaktioner. I usædvanlige tilfælde kan der opstå alvorlige hudinfektioner og blødvævskomplikationer i forbindelse med varicella-infektion.  **Ikke kendt**: Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP). |
| **Nyrer og urinveje** | **Ikke almindelig**: Urinretention  **Sjælden**: Skader på nyrevæv (papillær nekrose), især ved langtidsbehandling.  **Meget sjælden**: Nefrotoksicitet i forskellige former, herunder interstitiel nefritis, nefrotisk syndrom og akut og kronisk nyreinsufficiens.  Bivirkninger på nyrer ses oftest efter overdosering, efter kronisk misbrug (ofte med flere analgetika) eller i forbindelse med paracetamol-relateret hepatotoksicitet.  Akut tubulær nekrose opstår normalt i forbindelse med leverinsufficiens, men er i sjældne tilfælde observeret som et isoleret fund. Desuden har en mulig stigning i risikoen for nyrecellekarcinom været forbundet med kronisk anvendelse af paracetamol.  Et casekontrolstudie med patienter med nyresygdom i terminalfasen viste, at langvarigt forbrug af paracetamol kan forhøje risikoen for nyresygdom i terminalfasen markant, især hos patienter, der tager mere end 1.000 mg om dagen. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | **Ikke almindelig**: Pyreksi  **Meget sjælden**: Fatigue og utilpashed. |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** | **Ikke almindelig**: Der er indberettet postoperativ blødning efter tonsillektomi. |
| **Undersøgelser** | **Almindelig**: Forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gammaglutamyltransferase samt unormale leverfunktionstest efter indtagelse af paracetamol.  Forhøjet blodkreatinin samt forhøjet blodurea.  **Ikke almindelig**: Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, forhøjet kreatinfosfokinase i blodet, reduceret hæmoglobin og forhøjet trombocyttal.  **Sjælden**: Forhøjet urinsyrekoncentrationer i blodet. |

Kliniske studier antyder, at anvendelse af ibuprofen, især i en høj dosis (2.400 mg/dag), kan være forbundet med en let forhøjet risiko for arterielle trombotiske hændelser (for eksempel myokardieinfarkt eller stroke) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

*Paracetamol*

Der kan opstå leverskade og endda leverinsufficiens efter overdosering af paracetamol. Symptomerne på overdosering af paracetamol er i de første 24 timer bleghed, nausea, opkastning, anoreksi og abdominalsmerter. Leverskaden kan ses 12-48 timer efter indtagelse. Der kan forekomme uregelmæssigheder i glukosemetabolismen samt metabolisk acidose. Ved svær forgiftning kan leverinsufficiens føre til encefalopati, coma og død. Der kan opstå akut nyreinsufficiens med akut tubulær nekrose uden svær leverskade. Der er rapporteret om hjertearytmier. Der kan opstå leverskade hos voksne, der har taget mindst 10 g paracetamol, på grund af de for store mængder af en toksisk metabolit.

*Ibuprofen*

Symptomerne omfatter nausea, abdominalsmerter og opkastning, svimmelhed, krampeanfald og i sjældne tilfælde bevidstløshed. De kliniske karakteristika ved overdosering af ibuprofen er undertrykkelse af centralnervesystem og luftveje.

Der kan opstå metabolisk acidose ved alvorlig forgiftning.

Langvarig brug af højere doser end anbefalet eller overdosering kan resultere i renal tubulær acidose og hypokaliæmi.

Behandling

*Paracetamol*

På grund af risikoen for leverskade, der først viser sig efter nogle timer eller endda dage, er øjeblikkelig behandling afgørende i håndteringen af en overdosering af paracetamol, også selvom der ikke er nogen oplagte symptomer. Øjeblikkelig medicinsk behandling tilrådes hos patienter, der har indtaget 7,5 g paracetamol eller mere i de forudgående 4 timer. Specifik behandling med henblik på reversering af leverskaden med en antidot såsom acetylcystein (intravenøst), methionin (oralt) eller aktivt kul bør iværksættes hurtigst muligt.

Behandlingen af en overdosis af paracetamol skal foregå i overensstemmelse med nationale retningslinjer.

Alvorlige symptomer ses muligvis ikke før 4 eller 5 dage efter en overdosering, og patienterne skal observeres nøje i et længere tidsrum.

*Ibuprofen*

Behandlingen bør være symptomatisk og supportiv og omfatte opretholdelse af frie luftveje og monitorering af hjerte og vitale tegn, indtil patienten er stabil. Da lægemidlet er syreholdigt og udskilles i urinen, er det i teorien en fordel at administrere alkalier og inducere diurese. Udover de supportive foranstaltninger kan anvendelse af aktivt kul oralt bidrage til at mindske absorptionen og resorptionen af ibuprofen-tabletterne.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre analgetika og antipyretika, anilider,

ATC-kode: N02BE51.

Virkningsmekanisme

Selvom det nøjagtige sted og mekanismen bag paracetamols analgetiske virkning ikke er tydeligt defineret, ser det ud til, at det inducerer analgesi ved at forhøje smertetærsklen. Den potentielle mekanisme kan indebære hæmning af nitrogenoxidbanen, der formidles af flere forskellige neurotransmitterreceptorer, herunder N-methyl-D-aspartat samt substans P.

Ibuprofen er et propionsyrederivat med analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk aktivitet. Lægemidlets terapeutiske virkning som et NSAID er resultatet af dets hæmmende virkning på enzymet cyclooxygenase, hvilket fører til nedsat prostaglandinsyntese.

Forsøgsdata indikerer, at ibuprofen kan udløse en kompetitiv hæmning af lavdosis-acetylsalicylsyrens virkning på trombocyaggregationen, når de gives samtidig. Nogle farmakokinetiske studier viser, at når enkelte doser ibuprofen 400 mg blev taget inden for 8 timer inden eller inden for 30 minutter efter indtagelse af hurtigtvirkende acetylsalicylsyre (81 mg), forekom der reduceret effekt af acetylsalicylsyren på dannelsen af tromboxan eller trombocytaggregationen. Selvom der er uvished om ekstrapolering af disse data til den kliniske situation, kan man ikke udelukke muligheden for, at regelmæssig længerevarende anvendelse af ibuprofen kan mindske den kardiobeskyttende virkning af lavdosis-acetylsalicylsyre. Ingen klinisk relevant virkning anses for at være sandsynlig ved lejlighedsvis anvendelse af ibuprofen (se pkt. 4.5).

Kliniske studier

I kliniske studier udført med denne faste dosiskombination af paracetamol/ibuprofen deltog der ikke personer på 65 år og derover for at finde ud af, om de reagerer anderledes end yngre personer.

I et virkningsstudie i fase III med 276 patienter med moderate til svære smerter efter knystoperation gav Comboval bedre smertelindring end placebo eller sammenlignelige doser paracetamol eller ibuprofen alene.

Analysen af den tidsjusterede difference i Summed Pain Intensity Difference (SPID) 0-48 timer viste, at dette lægemiddel (gennemsnit = 23,41; SE = 2,50) gav mere effektiv smertelindring end placebo (gennemsnit = -1.30; SE = 3,07), paracetamol (gennemsnit = 10,42; SE = 2,50) eller ibuprofen (gennemsnit = 9,51; SE = 2,49) (p<0,001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Comboval administreres som en 15 minutters infusion, og de maksimale plasmakoncentrationer af hvert præparat nås i slutningen af infusionen. De to aktive stoffer i dette lægemiddel når de maksimale plasmaniveauer inden for samme tidsramme og har ensartede plasmahalveringstider (paracetamol 2,39 ± 0,27 timer, ibuprofen 1,88 ± 0,28 timer).

Combovals farmakokinetiske parametre, der er fastlagt i et studie med 29 raske frivillige, vises i tabel 1.

**Tabel 1: Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for paracetamol og ibuprofen i hver behandlingsgruppe**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Behandling (gennemsnit ± SD)** | | | |
| *Paracetamol* | **Comboval**  **i.v. infusion, 15 min** | **Paracetamol i.v.**  **i.v. infusion, 15 min** | **Comboval** **halv dosis**  **i.v. infusion, 15 min** | **Paracetamol-/ibuprofen-tabletter,**  **oral tablet** |
| Cmax (ng/ml) | 26.709,57  ± 5.814,74 | 26.236,06  ± 5.430,52 | 12.880,39  ± 2.553,15 | 14.907,16  ± 6.255,10 |
| AUC0-t (ng.t/ml) | 37.553,97  ± 9.816,96 | 35.846,20  ± 8.734,15 | 18.327,40  ± 4.758,34 | 34.980,80  ± 9.430,21 |
| AUC0-∞ (ng.t/ml) | 39.419,95  ± 10.630,63 | 37.651,43  ± 9.454,60 | 19.337,01  ± 5.146,46 | 37.023,82  ± 10.388,31 |
| Tmax (t) | 0,25 (infusion afsluttet) | 0,25 (infusion afsluttet) | 0,25 (infusion afsluttet) | 0,73 ± 0,42 |
| t1/2 (t) | 2,39 ± 0,27 | 2,38 ± 0,25 | 2,44 ± 0,25 | 2,51 ± 0,33 |
| *Ibuprofen* | **Comboval**  **i.v. infusion, 15 min** | **Ibuprofen i.v.**  **i.v. infusion, 15 min** | **Comboval** **halv dosis**  **i.v. infusion, 15 min** | **Paracetamol-/ibuprofen-tabletter,**  **oral tablet** |
| Cmax (ng/ml) | 39.506,69  ± 6.874,06 | 40,292,97  ± 7.460,04 | 20.352,05  ± 3.090,87 | 19.637,38  ± 5.178,29 |
| AUC0-t (ng.t/ml) | 73.492,69  ± 16.509,61 | 72.169,59  ± 15.608,70 | 39.642,48  ± 9.679,16 | 70.417,75  ± 16.260,16 |
| AUC0-∞ (ng.t/ml) | 74.743,31  ± 17.388,69 | 73.410,65  ± 16.500,76 | 40.333,88  ± 10.240,30 | 72.202,48  ± 17.445,46 |
| Tmax (t) | 0,25 (infusion afsluttet) | 0,25 (infusion afsluttet) | 0,25 (infusion afsluttet) | 1,49 ± 0,89 |
| t1/2 (t) | 1,88 ± 0,28 | 1,87 ± 0,27 | 1,88 ± 0,30 | 1,99 ± 0,36 |

Bemærk: **Paracetamol-/ibuprofen**-tabletter = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg filmovertrukne tabletter.

De farmakokinetiske parametre var ensartede efter en enkelt dosis af den faste dosiskombination af paracetamol/ibuprofen, der blev administreret enten intravenøst eller oralt. Dog var den intravenøse formulerings Cmax dobbelt så stor som den orale formulerings, og som forventet blev Tmax efter intravenøs administration nået meget hurtigere (på 15 minutter) end med den orale formulering.

Fordeling

Paracetamol fordeles ind i de fleste kropsvæv. Ibuprofen er kraftigt bundet (90-99 %) til plasmaproteiner.

Metabolisme

Paracetamol metaboliseres i stor udstrækning i leveren og udskilles i urinen, fortrinsvis som inaktive glucuronid- og sulfatkonjugater. Under 5 % udskilles uomdannet. Paracetamols metabolitter omfatter et mindre, hydroxyleret mellemprodukt, som har hepatotoksisk aktivitet. Dette aktive mellemprodukt afgiftes ved konjugering med glutathion; det kan dog akkumuleres efter overdosering af paracetamol, og hvis dette ikke behandles, kan det medføre alvorlig og endda irreversibel leverskade.

Ibuprofen metaboliseres i stor udstrækning til inaktive forbindelser i leveren, fortrinsvis ved glucuronidering.

I et klinisk studie med enkeltdoser blev ibuprofens virkning på paracetamols oxidative metabolisme undersøgt på raske frivillige under faste. Studiets resultater viste, at ibuprofen ikke ændrede den mængde paracetamol, der gennemgår oxidativ metabolisme, da mængden af paracetamol og dets metabolitter (mercapturat-, cystein-, glucuronid- og sulfat-paracetamol) var identisk, da det blev administreret alene som paracetamol eller med samtidig administration af ibuprofen (som fast kombination).

Elimination

Paracetamols halveringstid ligger inden for cirka 1 til 3 timer.

Både de inaktive metabolitter og en lille mængde uomdannet ibuprofen udskilles hurtigt og fuldstændigt af nyrerne, og 95 % af den administrerede dosis elimineres inden for 4 timer efter indtagelse. Ibuprofens halveringstid er inden for intervallet 1,9 til 2,2 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I toksicitetsstudier med enkelte og gentagne doser, der blev udført på rotter, blev risikoen for gastrointestinal eller renal toksicitet ikke forhøjet ved samtidig administration af paracetamol og ibuprofen i et forhold svarende til det, der er i Comboval (dvs. et paracetamol-til-ibuprofen-forhold på 3,3-til-1), og ved dosisniveauer omtrent svarende til dem, patienterne ville få ved anvendelse af dette lægemiddel i den anbefalede maksimumdosis.

Virkningen af enkelte intravenøse eller perivenøse doser af Comboval i et studie af den akutte lokale irritation hos hankaniner viste, at dette lægemiddel kun har ringe potentiale til at fremkalde lokal irritation, når det administreres intravenøst i det anbefalede dosisniveau. Desuden blev der efter en undersøgelse *in vitro* af blodets kompatibilitet ikke observeret mere hæmolyse, flokkulation/udfældning af plasmaproteiner eller trombocytaggregation med Comboval end med i.v. paracetamol eller i.v. ibuprofen alene.

Ibuprofen

Ibuprofens subkroniske og kroniske toksicitet i dyreforsøg blev observeret fortrinsvis som læsioner og ulcerationer i mave-tarm-kanalen. Studier *in vitro* og *in vivo* gav ingen klinisk relevant evidens for, at ibuprofen har mutagent potentiale. I studier på rotter og mus blev der ikke fundet tegn på karcinogene virkninger af ibuprofen. Ibuprofen førte til hæmning af ægløsningen hos kaniner samt forstyrrelse af implantationen hos forskellige dyrearter (kaniner, rotter, mus). Eksperimentelle studier har vist, at ibuprofen krydser placenta. Ved maternelt toksiske doser blev der observeret øget forekomst af misdannelser (ventrikelseptumdefekter).

Paracetamol

I hepatotoksiske doser udviste paracetamol genotoksisk og karcinogent potentiale (lever- og blæretumorer) hos mus og rotter. Det menes dog, at denne genotoksiske og karcinogene aktivitet er forbundet med ændringer i paracetamols metabolisme, når det gives i høje doser/koncentrationer, og at det ikke udgør nogen risiko ved klinisk anvendelse.

Konventionelle studier, hvor der bruges aktuelt accepterede standarder for evaluering af toksiciteten for reproduktion og udvikling, er ikke tilgængelige.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cysteinhydrochloridmonohydrat

Dinatriumphosphatdihydrat

Mannitol

Saltsyre (til justering af pH)

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

100 ml gennemsigtigt hætteglas af type II-glas, der er lukket med en grå gummiprop af bromobutyl og et vippelåg af aluminium.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelse er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

For at få opløsningen ud bruges en 0,8 mm kanyle (21 gauge kanyle), og proppen perforeres vertikalt på det viste sted.

Hos patienter, der vejer mindre end 50 kg, hvor et helt hætteglas (100 ml) ikke er nødvendigt, skal den korrekte mængde infunderes og den resterende opløsning kasseres.

Opløsningen skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning inden administration, når opløsningen og beholderen tillader det. Opløsningen må ikke anvendes, hvis synligt uklare partikler, misfarvning eller andre partikler kan ses.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med fortyndingsmidler. Hvis der skal bruges mindre end et helt hætteglas til en enkelt dosis, skal den korrekte mængde infunderes og resterende opløsning kasseres (se også pkt. 4.2).

Dette lægemiddel må kun bruges til én patient ved én behandling. Det indeholder ingen antimikrobielle konserveringsmidler. Ubrugt opløsning skal kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire Aguettant

1, rue Alexander Fleming

69007 Lyon

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64909

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. juli 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. januar 2025