

יוני 2023

COMBODEX[®], Caplets

צוות רפואי נכבד,

חברת דקסל בע"מ מבקשת להודיעכם על עדכון בעלונים לרופא ולצרכן של התכשיר **קומבודקס**. בהודעה זו מפורטים העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי בלבד. למידע מלא, יש לעיין בעלונים. העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות וניתן לקבלם מודפסים ע"י פנייה לבעל הרישום: דקסל בע"מ, רח' דקסל 1, אור עקיבא 3060000, ישראל, טל': 04-6364000.

הרכב התכשיר:

Each caplet contains Paracetamol 500 mg and Ibuprofen 150 mg.

התוויות מאושרות:

Temporary relief of pain associated with: headache, migraine headache, tension headache, sinus pain, toothache, dental procedures, backache, sore throat, arthritis, tennis elbow, period pain, muscular pain, rheumatic pain, aches and pains associated with colds and flu. Reduces fever.

העלון לרופא עודכן ביוני 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים באדום):

[...]

4.3 Contraindications

This product is contraindicated for use:

[...]

- in patients with active or history of gastrointestinal bleeding or peptic ulceration, **including that associated with NSAIDs.**

[...]

This product should not be taken with other medicinal products containing paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylic acid, salicylates, **cyclo-oxygenase-2 (COX-2) specific inhibitors** or with any other anti-inflammatory drugs (NSAIDs) unless under a doctor's instruction.

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Elderly

No adjustment in labelled dosage is necessary for older patients who require paracetamol therapy. Those who require therapy for longer than **3** days should consult

their physician for condition monitoring; however, no reduction in recommended dosage is necessary.

[...]

Respiratory disorders

In patients suffering from, or with a history of, bronchial asthma or allergic disease, NSAIDs have been reported to precipitate bronchospasm.

[...]

Flucloxacillin

Caution is advised if paracetamol is administered concomitantly with flucloxacillin due to increased risk of high anion gap metabolic acidosis (HAGMA), particularly in patients with severe renal impairment, sepsis, malnutrition and other sources of glutathione deficiency (e.g. chronic alcoholism), as well as those using maximum daily doses of paracetamol. Close monitoring, including measurement of urinary 5-oxoproline, is recommended.

[...]

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

The following interactions of ibuprofen with other medicines have been noted:

[...]

- Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and NSAIDs each entail an increased risk of bleeding, e.g. from the gastrointestinal tract. This risk is increased by combination therapy. The mechanism may possibly be linked to reduced uptake of serotonin in the platelets.
- Mifepristone: A decrease of the efficacy of the medicinal product can theoretically occur due to the antiprostaglandin properties of NSAIDs including acetylsalicylic acid. Limited evidence suggests that co-administration of NSAIDs on the day of prostaglandin administration does not adversely influence the effects of mifepristone or the prostaglandin on cervical ripening or uterine contractility and does not reduce the clinical efficacy of medical termination of pregnancy.
- Caution should be taken when paracetamol is used concomitantly with flucloxacillin as concurrent intake has been associated with high anion gap metabolic acidosis, especially in patients with risks factors.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

[...]

For Ibuprofen

Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect the pregnancy and/or the

embryo/foetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and of cardiac malformation and gastroschisis after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1%, up to approximately 1.5 %. The risk is believed to increase with dose and duration of therapy. In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has been shown to result in increased pre- and post-implantation loss and embryo-foetal lethality. In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during the organogenetic period.

[...]

From the 20th week of pregnancy onward, **Combodex** use may cause oligohydramnios resulting from foetal renal dysfunction. This may occur shortly after treatment initiation and is usually reversible upon discontinuation. In addition, there have been reports of ductus arteriosus constriction following treatment in the second trimester, most of which resolved after treatment cessation. Therefore, during the first and second trimester of pregnancy, **Combodex** should not be given unless clearly necessary. If **Combodex** is used by a woman attempting to conceive, or during the first and second trimester of pregnancy, the dose should be kept as low and duration of treatment as short as possible.

Antenatal monitoring for oligohydramnios and ductus arteriosus constriction should be considered after exposure to **Combodex** for several days from gestational week 20 onward. **Combodex** should be discontinued if oligohydramnios or ductus arteriosus constriction are found.

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose the foetus to:

- cardiopulmonary toxicity (premature constriction/closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension);

[...]

the mother and the neonate, at the end of pregnancy, to:

- possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses;
- inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour.

[...]

העלון לצרכן עודכן ביוני 2023. להלן העדכונים המהווים החמרה במידע הבטיחותי (מסומנים באדום):

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

[...]

• אתה נוטל תרופות אחרות המכילות פראצטמול או איבופרופן, אספירין במינון גבוה (מעל 75 מ"ג ביום) או תרופות אחרות מקבוצת NSAIDs, כולל מעכבי COX-2 סלקטיביים כגון אטוריקוקסיב וסלקוקסיב.
[...]

תגובות בין תרופתיות:

[...]

• תרופות לטיפול בדיכאון, למשל: מעכבים סלקטיביים של ספיגה מחדש של סרוטונין (SSRIs).
• מיפפריסטון, תרופה להפסקת היריון.
• פלוקלוקסצילין (אנטיביוטיקה), עקב סיכון חמור לאי תקינות בדם ובנוזלים (High anion gap metabolic acidosis), אשר מחייבת טיפול דחוף ועלולה לקרות במיוחד במקרים של פגיעה כלייתית חמורה, אלח דם (ספסיס – מצב בו חיידקים והרעלנים שלהם נמצאים במחזור הדם ופוגעים באיברים), תת תזונה, אלכוהוליזם כרוני, ובמקרים שקיים שימוש במינון יומי מקסימלי של פראצטמול.
[...]

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

[...]

אין לצרוך משקאות אלכוהוליים בזמן נטילת התרופה. שילוב של אלכוהול עם תרופות אחרות עלול לגרום לנזק בכבד.

היריון, הנקה ופוריות:

[...]

אין להשתמש בתרופה בשלושת חודשי ההיריון האחרונים, כי היא עלולה להזיק לעובר או לגרום לבעיות בלידה.

[...]

החל משבוע 20 להיריון, בשימוש למשך יותר ממספר ימים, קומבודקס עלול לגרום לפגיעה בכליות העובר שעלולה להוביל למיעוט מי שפיר או להיצרות כלי דם בלב העובר (ductus arteriosus). אם את זקוקה לטיפול למשך יותר ממספר ימים, ייתכן שהרופא ימליץ על ניטור נוסף.

[...]