

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 32 mg paracetamolu a 9,6 mg ibuprofenu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Roztok maltitolu (E965) 250 mg/ml

Propylénglykol (E1520) 9,6 mg/ml

Benzoát sodný (E211) 1 mg/ml

Sodík 1,23 mg/ml

Glycerol (E422) 150 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia.

Viskózna ružová suspenzia bez cudzích látok s charakteristickou jahodovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Combogesic je indikovaný na krátkodobú liečbu miernej až stredne silnej akútnej bolesti, ktorú nemožno u detí vo veku 2-12 rokov, s telesnou hmotnosťou 12 kg a viac, zmierniť samotným paracetamolom alebo samotným ibuprofénom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na perorálne podávanie a len na krátkodobé použitie (nie dlhšie ako 3 dni).

Má byť použitá čo najnižšia účinná dávka počas čo najkratšieho obdobia potrebného na zmiernenie príznakov (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Combogesic je určený na použitie u detí vo veku od 2 rokov do 12 rokov.

Combogesic nie je určený na použitie u detí mladších ako 2 roky a u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 12 kg.

Dávky sa majú podávať každých 6 hodín podľa potreby, nie viac ako 4 dávky za 24 hodín.

U detí do 10 rokov je nevyhnutné rešpektovať dávkovanie na základe telesnej hmotnosti a nie veku, ktorý je orientačný a uvádza sa len pre informáciu.

Telesná hmotnosť	Vek (približný)	Dávka (ml)	Maximálna denná dávka (ml)
12 – <14kg	2 roky	4,5	18

Telesná hmotnosť	Vek (približný)	Dávka (ml)	Maximálna denná dávka (ml)
14 – <16kg	3 roky	5,5	22
16 – <18kg	4 roky	6	24
18 – <20kg	5 rokov	7	28
20 – <22kg	6 rokov	7,5	30
22 – <25kg	7 rokov	8,5	34
25 – <28kg	8 rokov	9,5	38
28 – <31kg	9 rokov	10,5	42
31 – <33kg	10 rokov	11,5	46
33 – <40 kg*	11–12 rokov	12,5	50

* U detí starších ako 10 rokov už nie je vzťah medzi hmotnosťou a vekom homogénny v dôsledku pubertálneho vývoja, ktorý má rôzny vplyv na telesnú hmotnosť v závislosti od pohlavia a individuálnych charakteristík.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek a pečene

Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť je potrebná u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávkovanie je potrebné posudzovať individuálne. U týchto pacientov má byť dávka čo najnižšia a funkcia obličiek má byť monitorovaná (pozri časť 4.4). Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažné zlyhanie obličiek.

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

Opatrnosť je potrebná u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo Gilbertovým syndrómom. U pacientov so zníženou funkciou pečene je potrebné dávkovanie posúdiť individuálne a dávku znížiť alebo predĺžiť dávkovací interval (pozri časť 4.4). Tento liek je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Pred použitím fľašu dobre pretrepte. Na natiehanie správneho objemu v mililitroch použite odmernú striekačku (pozri časť 6.5).

Návod na použitie injekčnej striekačky:

1. Pred použitím fľašu aspoň 10 sekúnd pretrepte.
2. Injekčnú striekačku pevne zatlačte do zátky (otvoru) v hrdle fľaše.
3. Pre naplnenie injekčnej striekačky, otočte fľašu hore dnom. Kým držíte striekačku na mieste jemne potiahnite piest smerom nadol a natiahnite liek na správnu značku na striekačke.
4. Otočte fľašu do pôvodnej polohy a potom jemným pootočením vyberte striekačku zo zátky fľaše.
5. Vložte koniec striekačky do úst dieťaťa, zvyčajne na stranu úst medzi d'asná a líce. Stlačte piest smerom nadol, aby sa liek pomaly a jemne uvoľnil.
6. Ak vám uvedená tabuľka vyššie odporúča podať viac ako 5 ml lieku, zopakujte kroky 2 až 5, aby ste podali správne množstvo lieku.
7. Po použití pevne nasadte uzáver na vrchnú časť fľaše. Všetky lieky uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
8. Umyte striekačku v teplej vode a nechajte ju vyschnúť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na paracetamol, ibuprofén, iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- U pacientov s astmou, žihľavkou alebo alergickými reakciami po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID
- U pacientov s aktívnym alebo rekurentným peptickým vredom/krvácaním (dve alebo viac samostatných epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania)
- U pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie súvisiace s predchádzajúcou liečbou NSAID
- U pacientov so závažným srdcovým zlyhaním (trieda IV podľa NYHA), zlyhaním pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4.)
- U pacientov s cerebrálnym alebo iným aktívnym krvácaním
- U pacientov s poruchami krvotvorby, poruchami zrážania krvi a stavmi so zvýšenou tendenciou ku krvácaniu
- Počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6.)
- U pacientov s ťažkou dehydratáciou (spôsobenou napr. vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín)
- Pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávok kyseliny acetylsalicylovej vyšších ako 75 mg denne (pozri časť 4.5)
- Pri súbežnom používaní s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol (pozri časť 4.5)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej pre kontrolu symptómov. Tento liek je určený na krátkodobé použitie a neodporúča sa používať dlhšie ako 3 dni. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému použitiu lieku Combogesic s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

S cieľom predísť riziku predávkovania:

- súčasne sa nemajú užívať žiadne iné lieky obsahujúce paracetamol
- súčasne sa nemajú užívať žiadne iné lieky obsahujúce ibuprofén
- za žiadnych okolností sa nemá prekročiť maximálna dávka.

Porucha funkcie pečene

Použitie paracetamolu vo vyšších ako odporúčaných dávkach môže viesť k hepatotoxicite a dokonca k zlyhaniu pečene a smrti.

U pacientov s prejavmi zhoršenia funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky. U pacientov, u ktorých sa rozvinie závažné zlyhanie pečene, má byť liečba ukončená (pozri časť 4.2).

Taktiež u pacientov so zhoršenou funkciou pečene alebo s anamnézou ochorenia pečene, ktorí sú dlhodobo liečení ibuprofénom alebo paracetamolom, by mala byť v pravidelných intervaloch monitorovaná funkcia pečene, pretože bolo hlásené, že ibuprofén má malý až prechodný účinok na pečenevé enzýmy. Zriedkavo boli pri ibuprofene hlásené závažné pečenevé reakcie, vrátane žltacky a prípadov fatálnej hepatitídy rovnako ako pri iných NSAID. Ak abnormálne výsledky pečenevých testov pretrvávajú, zhoršujú sa, alebo sa objavujú klinické prejavy a príznaky spojené s ochorením pečene, či sa vyskytnú systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka atď.), ibuprofén by sa mal prestať podávať. U oboch účinných látok bola hlásená hepatotoxicita a dokonca zlyhanie pečene, najmä u paracetamolu.

Užívanie viacerých denných dávok pri jednom podaní môže vážne poškodiť pečeň; v takomto prípade nemusí vždy dôjsť k bezvedomiu. Je však potrebné okamžite vyhľadať lekársku pomoc vzhľadom na riziko nezvratného poškodenia pečene (pozri časť 4.9).

Opatrnosť sa odporúča v prípade nasledujúcich rizikových faktorov, ktoré môžu znížiť prah toxicity paracetamolu na pečeň. V takýchto prípadoch má byť dávka upravená a maximálna denná dávka sa u týchto pacientov rozhodne nesmie prekročiť (pozri časť 4.2):

- stredne ťažká renálna insuficiencia (môže viesť ku akumulácii konjugovaných zlúčenín)
- mierna až stredne závažná hepatálna insuficiencia (vrátane Gilbertovho syndrómu)
- akútna hepatitída
- súbežná liečba liekmi ovplyvňujúcimi pečeňové funkcie
- nedostatok glukózo-6-fosfátdehydrogenázy
- hemolytická anémia
- dehydratácia, hypovolémia
- chronická podvýživa, anorexia, bulímia alebo kachexia (nízke zásoby pečeňového glutatiónu)
- pacienti, ktorí konzumujú veľa látok, ktoré indukujú pečeňové enzýmy (alkohol, barbituráty, antikonvulzíva); v týchto prípadoch môže hromadenie toxických metabolitov paracetamolu zhoršiť alebo spôsobiť poškodenie pečene (pozri časť 4.5).

Porucha funkcie obličiek

Paracetamol možno použiť u pacientov s chronickým ochorením obličiek bez úpravy dávky. U pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou obličiek existuje minimálne riziko paracetamolovej toxicity.

Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, u ktorých sa vyvinie závažné zlyhanie obličiek (pozri časť 4.3). Kvôli obsahu ibuprofenu v tomto lieku, by mala byť liečba pacientov s dehydratáciou začatá opatrne. Dva hlavné metabolity ibuprofenu sa vylučujú hlavne močom a porucha funkcie obličiek môže viesť k ich akumulácii. Význam tohto zistenia nie je známy. U NSAID boli hlásené prípady nefrotoxicity v rôznych formách: intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm a zlyhanie obličiek. Porucha funkcie obličiek pri užívaní ibuprofenu je zvyčajne reverzibilná. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene a u pacientov užívajúcich diuretiká a inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) je potrebná opatrnosť, pretože použitie NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. Dávka má byť čo najnižšia a u týchto pacientov je potrebné monitorovať funkciu obličiek.

Kombinované použitie inhibítorov ACE alebo antagonistov receptorov angiotenzínu, protizápalových liečiv a tiazidových diuretik

Súbežné použitie liečiv inhibujúcich ACE (inhibítory ACE alebo antagonisty angiotenzínových receptorov), protizápalových liečiv (NSAID alebo inhibítory COX-2) a tiazidových diuretik zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. To zahŕňa použitie liekov vo forme fixných kombinácií, ktoré obsahujú viac ako jednu skupinu z týchto liečiv. Súbežné použitie týchto liekov by malo byť sprevádzané zvýšeným monitorovaním sérového kreatinínu, a to najmä v úvode pri použití v kombinácii. Kombinácia liečiv z týchto troch tried sa má používať s opatrnosťou, najmä u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Hematologické účinky

Zriedka boli hlásené krvné dyskrázie. Pacienti s dlhodobou liečbou ibuprofenom by mali byť pravidelne hematologicky sledovaní.

Poruchy koagulácie

Podobne ako iné NSAID aj ibuprofen môže inhibovať agregáciu krvných doštičiek. Bolo preukázané, že u zdravých osôb ibuprofen predlžuje dobu krvácania (ale v normálnom rozmedzí). Z dôvodu možného predĺženia krvácania sa u pacientov s preukázanými hemostatickými poruchami majú lieky obsahujúce ibuprofen používať s opatrnosťou, najmä u osôb s primárnymi koagulačnými poruchami a u pacientov liečených antikoagulanciami.

Gastrointestinálne krvácajúce vredy a perforácia

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri všetkých NSAID, kedykoľvek počas liečby, či už s varovnými príznakmi alebo bez nich, alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných GI príhod.

Riziko krvácania do GI traktu, ulcerácie alebo perforácie je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak je komplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3). Títo pacienti by mali začať liečbu najnižšou možnou dávkou.

U týchto pacientov, ako aj u pacientov súbežne vyžadujúcich liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri časť 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba ochrannými liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, by mali najmä v začiatkových štádiách liečby hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v oblasti GI traktu (najmä krvácanie do GI traktu).

Je potrebné postupovať opatrne u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania ako sú napr. perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako je warfarín, selektívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagreganciá, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov užívajúcich ibuprofén vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo vredy, liečba musí byť prerušená.

NSAID sa majú používať s opatnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálnych ochorení (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože tieto ochorenia sa môžu zhoršiť (pozri časť 4.8). Vzhľadom na ibuprofénovú zložku sa má Combogesic podávať opatrne pacientom s porfýriou a varicelou.

Kardiovaskulárne trombotické príhody

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä pri vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Vo všeobecnosti epidemiologické štúdie nepreukazujú, že by nízka dávka ibuprofenu (napr. $\leq 1\ 200$ mg/deň) bola spojená so zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod.

Pacienti s neliečenou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním (NYHA II-III), diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, periférnym ochorením artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom iba po starostlivom zvážení a mali by sa vyhnúť vysokým dávkam ibuprofenu (2 400 mg/deň).

Dlhodobá liečba a najmä podávanie vysokých dávok ibuprofenu (2 400 mg/deň) sa má starostlivo zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie).

Hypertenzia

NSAID môžu viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už pre-existujúcej hypertenzie a u pacientov užívajúcich antihypertenzíva s NSAID môže dôjsť k zhoršeniu antihypertenznej odpovede. Pri predpisovaní NSAID pacientom s hypertenziou sa odporúča opatnosť. Počas začatia liečby NSAID je potrebné starostlivo sledovať krvný tlak, a potom v sledovaní pokračovať v pravidelných intervaloch.

Zlyhávanie srdca

U niektorých pacientov užívajúcich NSAID bola pozorovaná retencia tekutín a vznik opuchov, preto je u pacientov s retenciou tekutín alebo zlyhávaním srdca odporúčaná opatnosť.

Závažné kožné reakcie

V súvislosti s používaním NSAID boli zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že pacienti sú najviac ohrození týmito reakciami na

začiatku liečby, pričom k nástupu reakcie dochádza vo väčšine prípadov počas prvého mesiaca liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bol hlásený výskyt akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP). Liečba ibuprofénom sa má prerušiť pri prvom výskyte prejavov a príznakov závažných kožných reakcií, ako je kožná vyrážka, slizničné lézie alebo akýkoľvek iný prejav precitlivenosti.

Diagnostikovaná astma

Lieky obsahujúce ibuprofén sa nemajú podávať pacientom s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú a mali by byť používané s opatrnosťou u pacientov s diagnostikovanou astmou.

Oftalmologické účinky

V súvislosti s užívaním NSAID boli pozorované nežiaduce oftalmologické účinky, preto by pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi ibuprofén objavia poruchy videnia, mali podstúpiť oftalmologické vyšetrenie.

Aseptická meningitída

Zriedkavo bola pri liekoch obsahujúcich ibuprofén hlásená aseptická meningitída, obvykle, ale nie vždy, u pacientov so systémovým lupusom erythematosus (SLE) alebo inými poruchami spojivového tkaniva.

Potenciálna interferencia s laboratórnymi testami

Pri použití súčasných analytických systémov, paracetamol nespôsobuje interferenciu s laboratórnymi testami. Existujú však určité metódy, pri ktorých existuje riziko skreslenia laboratórneho výsledku, ako je popísané nižšie:

Močové testy

Paracetamol v terapeutických dávkach môže interferovať so stanovením kyseliny 5-hydroxyindolactovej (5HIAA), čo môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Falošné stanovenie môže byť eliminované tým, že sa zabráni požitiu paracetamolu niekoľko hodín pred a počas odberu vzorky moču.

Maskovanie príznakov primárnych infekcií

Combogesic môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým k zhoršeniu priebehu infekcie. Bolo to pozorované pri komunitne získaných bakteriálnych pneumóniách a bakteriálnych komplikáciách vyvolaných ovčimi kiahňami. Pokiaľ je Combogesic podávaný na zníženie horúčky alebo úľavu od bolesti v súvislosti s infekciou, odporúča sa priebeh infekcie sledovať. V prípade pobytu mimo nemocnice by mal pacient konzultovať so svojím lekárom prípadné pretrvávajúce, či zhoršujúce sa príznaky. Pri dlhodobom používaní analgetík sa môžu vyskytnúť bolesti hlavy, ktoré sa nesmú ďalej liečiť zvýšením dávky lieku.

Horúčka

Neuskutočnili sa žiadne klinické skúšania, ktoré by konkrétne hodnotili bezpečnosť alebo účinnosť používania tejto kombinácie lieku s fixnou dávkou na zníženie vysokej horúčky. Tento liek nie je indikovaný na použitie ako liečba na zníženie vysokej horúčky.

Flukloxacilín

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súběžne s flukloxacilínom kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi

nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Osobitné opatrenia

Aby sa predišlo exacerbácii ochorenia alebo adrenálnej insuficiencie, pacientom, ktorí boli dlhodobo liečení kortikosteroidmi, sa má liečba znižovať pomaly a nie náhle ukončiť, keď sa do liečebného programu pridajú lieky obsahujúce ibuprofén.

Existujú dôkazy o tom, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu poškodiť ženskú plodnosť pôsobením na ovuláciu. Tento stav je reverzibilný a odznie po ukončení liečby (pozri časť 4.6).

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 250 mg/ml roztoku maltitolu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 9,6 mg propylénglykolu v každom ml, čo zodpovedá až 16 mg/kg/deň.

Tento liek obsahuje 1 mg benzoátovej soli v každom ml.

4.5 Interakcie s inými liekmi a iné formy interakcie

Tento liek je kontaindikovaný pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávok kyseliny acetylsalicylovej vyšších ako 75 mg denne a s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol (pozri časť 4.3).

Boli zaznamenané nasledujúce interakcie paracetamolu s inými liekmi:

- antikoagulanciá (warfarín) - zníženie dávky môže byť vyžadované, ak sa paracetamol a antikoagulanciá užívajú dlhodobo. V tomto prípade sa odporúča pravidelná kontrola INR.
- absorpcia paracetamolu je zvýšená látkami, ktoré urýchľujú vyprázdňovanie žalúdka, napr. metoklopramid alebo domperidón
- absorpcia paracetamolu je znížená látkami, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, napr. propantelín, antidepresíva s anticholinergnými účinkami a narkotické analgetiká
- paracetamol môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu chloramfenikolu
- riziko toxicity paracetamolu sa môže zvýšiť u pacientov, ktorí užívajú iné potenciálne hepatotoxické lieky alebo lieky, ktoré indukujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako je alkohol a antikonvulzíva (barbituráty, karbamazepín, fenytoín, primidón)
- pri podávaní s probenecidom môže byť ovplyvnené vylučovanie paracetamolu a zmenené plazmatické koncentrácie. V prípade súbežnej liečby probenecidom je potrebné zvážiť zníženie dávky paracetamolu.
- kolestyramín môže spomaliť absorpciu paracetamolu, a preto by sa nemal podávať do 1 hodiny od podania paracetamolu
- u pacientov, ktorí užívajú izoniazid samostatne alebo s inými liekmi na tuberkulózu, ako je rifampicín, bola hlásená závažná hepatotoxicita pri terapeutických dávkach alebo pri mierne závažnom predávkovaní paracetamolom
- bola hlásená závažná hepatotoxicita po užití paracetamolu u pacienta užívajúceho zidovudín a kotrimoxazol. Súbežné podávanie paracetamolu a zidovudínu môže vyvolať neutropéniu a hepatotoxicitu. U pacientov liečených zidovudínom je potrebné sa vyhnúť častému užívaniu paracetamolu.
- vzhľadom na možnú indukciu hepatálneho metabolizmu môže paracetamol vyvolať zníženie biologickej dostupnosti lamotrigínu s možným znížením terapeutického účinku

- pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebné postupovať opatrne, pretože súbežné užívanie bolo spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Boli zaznamenané nasledujúce interakcie ibuprofenu s inými liekmi:

- protidoštičkové látky a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) - zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4)
- antikoagulanciami vrátane warfarínu - ibuprofén narúša stabilitu INR a môže zvýšiť riziko závažného krvácania a až fatálnej hemorágie, najmä z gastrointestinálneho traktu. Ibuprofén sa má používať u pacientov užívajúcich warfarín len v nevyhnutných prípadoch a pacienti musia byť starostlivo sledovaní.
- ibuprofén môže znížiť renálny klírens a zvýšiť plazmatickú koncentráciu lítia
- nesteroidné protizápalové lieky môžu znížiť účinok diuretík a antihypertenzív. Diuretiká môžu tiež zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID. U pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné užívanie inhibítora ACE, blokátora beta-receptorov alebo antagonistu angiotenzínu-II s inhibítorom cyklooxygenázy viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má takáto kombinácia používať len s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti musia byť poučení o udržiavaní primeraného príjmu tekutín a pri začatí kombinovanej liečby sa má zväziť pravidelné monitorovanie testov funkcie obličiek. Súbežné podávanie ibuprofenu a kálium šetriacich diuretík môže viesť k hyperkaliémii.
- ibuprofén znižuje klírens metotrexátu
- ibuprofén môže zvýšiť plazmatické hladiny srdcových glykozidov
- ibuprofén môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania, najmä ak sa užíva s kortikosteroidmi
- riziko nefrotoxickeho účinku cyklosporínu sa zvyšuje pri súbežnom podávaní niektorých nesteroidných protizápalových liekov. Podobne sa tento účinok nedá vylúčiť ani pri kombinácii cyklosporínu s ibuprofénom.
- NSAID môžu zvýšiť účinok sulfonylurey. U pacientov so súbežným podávaním sulfonylurey a ibuprofenu boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie. Počas súbežného užívania ibuprofenu a sulfonylurey sa ako preventívne opatrenie odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi.
- NSAID môžu znížiť elimináciu aminoglykozidov
- súbežné užívanie ibuprofenu s fenytoínom môže zvýšiť sérovú hladinu fenytoínu
- riziko nefrotoxicity sa zvyšuje pri súbežnom podávaní takrolimu s ibuprofénom
- pri podávaní NSAID s zidovudínom je zvýšené riziko hematologickej toxicity. Existujú dôkazy, ktoré naznačujú vyššie riziko hemartrózy a hematómu u HIV pozitívnych hemofilických pacientov súbežne užívajúcich zidovudín s ibuprofénom.
- lieky obsahujúce probenecid alebo sulfinpyrazón môžu spomaliť vylučovanie ibuprofenu
- experimentálne údaje z testov na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko záchvatov spojených s chinolónovými antibiotikami. U pacientov súbežne užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku záchvatov.
- Súbežné užívanie ibuprofenu a inhibítorov CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). V jednej štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítory CYP2C9) sa preukázala o 80 % - 100 % vyššia expozícia S(+) ibuprofenu. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 je potrebné zväziť zníženie dávky ibuprofenu, najmä ak sa vysoké dávky ibuprofenu podávajú spolu s vorikonazolom alebo flukonazolom.
- Ginkgo biloba môže zvýšiť riziko krvácania pri používaní NSAID
- ak sa NSAID používajú v priebehu 8-12 dní po podaní mifepristónu, môžu znížiť účinok mifepristónu
- súbežné užívanie s ritonavírom môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií NSAID
- alkohol, bisfosfonáty a oxpentifilín (pentoxifylín) môžu zosilniť nežiaduce účinky na gastrointestinálny trakt a riziko krvácania a ulcerácie.

Kyselina acetylsalicylová

Súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa všeobecne neodporúča z dôvodu možného zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sú podávané súbežne. Hoci existuje neistota ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom použití ibuprofenu sa nepredpokladá klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).

Účinky na laboratórne testy

Paracetamol môže interferovať s testami na stanovenie kyseliny močovej využívajúcich kyselinu fosfowolfrámovú a testami na stanovenie krvného cukru pomocou glukóza-oxidáza-peroxidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím tohto lieku u ľudí počas tehotenstva.

Pre ibuprofén

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšenej pre- a postimplantačnej strate a embryofetálnej úmrtnosti. U zvierat, ktorým bol podaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, boli hlásené zvýšené incidencie rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto počas prvého a druhého trimestra tehotenstva nemá byť ibuprofén podávaný, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, má byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii ibuprofénom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramniónu a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba Combogesicom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ku ktorému môže dôjsť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je Combogesic kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Pre paracetamol

Veľké množstvo údajov dostupných od tehotných žien užívajúcich paracetamol nenaznačuje malformačné účinky, ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie o vývine nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* ukazujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, môže byť paracetamol použitý počas tehotenstva, ale mal by byť používaný v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšej novej doby a v najnižšej novej frekvencii.

Dojčenie

Paracetamol sa v klinicky nevýznamnom množstve vylučuje do materského mlieka, a na základe informácií dostupných z publikovaných údajov nie je dojčenie kontraindikované. Ibuprofén a jeho metabolity môžu prechádzať vo veľmi malom množstve do materského mlieka. Nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá. Na základe vyššie uvedených dôkazov nie je nutné prerušiť dojčenie počas krátkodobej liečby odporúčanou dávkou lieku.

Fertilita

Použitie ibuprofenu môže narušiť plodnosť žien a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenia v súvislosti s neplodnosťou, by sa malo zväžiť vysadenie lieku.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po použití NSAID je možný výskyt nežiaducich účinkov, ako sú závraty, ospalosť, únava a poruchy zraku. Ak sa tieto účinky objavia u pacienta, nemal by viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s paracetamolom 500 mg/ibuprofénom 150 mg filmom obalenými tabletami u dospelých a perorálnou suspenziou (Combogesic) s paracetamolom 32 mg/ml a ibuprofénom 9,6 mg/ml u detí nepreukázali žiadne ďalšie nežiaduce účinky ako už preukázané pre samotný paracetamol alebo samotný ibuprofén.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledujúcej konvencie:

1. Veľmi časté ($\geq 1/10$)
2. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
3. Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
4. Zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)
5. Veľmi zriedkavé ($< 1/10000$)
6. Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé: Zaznamenalo sa zhoršenie zápalov súvisiacich s infekciou (napr. vývoj nekrotizujúcej fasciitídy)
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: Zníženie hemoglobínu a hematokritu. Epizódy krvácania (napr. epistaxa, menorágia) Veľmi zriedkavé: Hematopoetické poruchy (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia a trombocytopenia s purpurou alebo bez nej)
Poruchy imunitného systému	Menej časté: Sérová choroba, systémový <i>lupus erythematosus</i> , Henochova-Schönleinova vaskulitída Veľmi zriedkavé: Reakcie z precitlivenosti vrátane kožnej vyrážky a skříženej citlivosti so sympatomimetikami

Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté: Gynekomastia, hypoglykemická reakcia Veľmi zriedkavé: Hypokaliémia, metabolická acidóza ¹
Poruchy nervového systému	Časté: Závraty, bolesť hlavy, nervozita Menej časté: Depresia, nespavosť, zmätenosť, emočná labilita, somnolencia, aseptická meningitída s horúčkou a kóma Zriedkavé: Parestézia, halucinácie, snové abnormality Veľmi zriedkavé: Paradoxná stimulácia, optická neuritída, psychomotorická porucha, extrapyramidové účinky, tremor a konvulzie
Poruchy oka	Menej časté: Amblyopia ²
Poruchy ucha a labiryntu	Časté: Tinitus Veľmi zriedkavé: Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: Edémy, zadržiavanie tekutín Veľmi zriedkavé: Palpitácie, tachykardia, arytmia a ďalšie srdcové dysrhythmie, hypertenzia a zlyhanie srdca
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: Hustý sekrét v dýchacích cestách. U detí podstupujúcich tonzilektómiu bol hlásený stridor. Hypoxémia. Veľmi zriedkavé: Astma, exacerbácia astmy, bronchospazmus a dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti a vracanie, plynatosť, zápcha, mierna strata krvi v gastrointestinálnom trakte, ktorá môže vo výnimočných prípadoch spôsobiť anémiu. Menej časté: Peptický/gastrointestinálny vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, so symptómami melény ³ . Ulcerózna stomatitída a exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby. Gastritída. Pankreatitída a peptická vredová choroba. Veľmi zriedkavé: Ezofagitída, tvorba črevných membranózných striktúr
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé: Poškodenie pečene, najmä pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene. Porucha funkcie pečene, hepatitída a žltáčka ⁴ .
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Vyrážka (vrátane makulopapulárneho typu), svrbenie Menej časté: Angioedém Zriedkavé: Urtikária Veľmi zriedkavé: Alopécia. Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliatívna dermatóza. Bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Môže dôjsť k závažným kožným infekciám a komplikáciám mäkkých tkanív počas infekcie ovčích kiahní. Neznáme: Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm). Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP).
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: Retencia moču Zriedkavé: Poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza) ⁵ Veľmi zriedkavé: Sterilná pyúria (zakalený moč). Nefrotoxicita v rôznych formách vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho a chronického zlyhania obličiek ⁶ . Zvýšenie rizika vzniku karcinómu obličiek. Zvýšené riziko posledného štádia renálneho ochorenia u pacientov užívajúcich viac ako 1 000 mg denne.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté: Pyrexia Veľmi zriedkavé: Únava a malátnosť
Výšetrenia	Časté: Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a abnormálne pečenné funkčné testy v súvislosti s užitím paracetamolu. Zvýšená hodnota kreatinínu a močoviny v krvi. Menej časté: Zvýšená aspartátaminotransferázy, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek. Zriedkavé: Zvýšená koncentrácia kyseliny močovej v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté: Pooperačné krvácanie po tonzilektómii

- Po masívnom predávkovaní paracetamolom bola hlásená metabolická acidóza.
- Vyskytli sa rozmazané a/alebo zhoršené videnie, skotomaty a/alebo zmeny farebného videnia, ktoré však zvyčajne ustúpia po ukončení liečby.
- Peptický/gastrointestinálny vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie s príznakmi melény hematemézy sú niekedy fatálne, najmä u starších osôb.
- Pri predávkovaní môže paracetamol spôsobiť akútne zlyhanie pečene, zlyhanie pečene, nekrózu pečene a poškodenie pečene.
- Poškodenie obličkového tkaniva (papilárna nekróza), najmä pri dlhodobej liečbe.
- Nežiaduce účinky na obličky sa najčastejšie pozorujú po predávkovaní, po chronickom zneužívaní (často s viacerými analgetikami) alebo v súvislosti s hepatotoxicitou súvisiacou s paracetamolom. Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň u dospelých), môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Paracetamol

Po predávkovaní paracetamolom môže dôjsť k poškodeniu pečene a dokonca k jej zlyhaniu, najmä u malých detí, v prípade hepatálnej alebo renálnej nedostatočnosti, chronickej podvýživy alebo užívania enzymatických induktorov. Počas prvých 24 hodín príznaky predávkovania paracetamolom sú bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po požití. Môžu sa vyskytnúť poruchy metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave paracetamolom môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, kóme a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou sa môže vyvinúť bez závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie. Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 10 g alebo viac paracetamolu, alebo u detí, ktoré užili 150 mg/kg paracetamolu, v dôsledku nadmerného množstva toxického metabolitu.

Pozorovalo sa tiež zvýšenie transamináz (ALT, AST), laktátdehydrogenázy a bilirubínu s predĺženým protrombínovým časom (12 až 48 hodín po použití).

Prahová hodnota toxicity pre pečeň môže byť znížená v prípade prítomnosti jedného z vyššie uvedených rizikových faktorov.

Ibuprofén

Medzi príznaky patrí nevoľnosť, bolesť brucha a vracanie, závraty, konvulzie a zriedka strata vedomia. Klinické príznaky predávkovania ibuprofénom, ktoré sa môžu prejaviť, sú útlm centrálného nervového systému a respiračného systému. Pri závažnej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze.

Liečba

Paracetamol

Liečba predávkovania paracetamolom musí byť rýchla, aj keď neexistujú zjavné príznaky, pretože existuje riziko poškodenia pečene, ktoré sa prejavuje po niekoľkých hodinách alebo dokonca dňoch. Liečba sa odporúča bezodkladne u každého pacienta, ktorý užil viac ako 7,5 g paracetamolu v predošlých 4 hodinách.

Naliehavý postup:

- Okamžitá hospitalizácia.
- Vzorka krvi na stanovenie počiatočnej plazmatickej koncentrácie paracetamolu.
- Je potrebné zvážiť gastrickú laváž.
- Podanie aktívneho uhlia, ak je to možné, do jednej hodiny po požití.
- Podanie antidota acetylcysteínu (intravenózne), ktoré sa má zaviesť čo najskôr, ak je to možné do 8 hodín po požití. Acetylcysteín je najúčinnjší, ak sa podá počas prvých 8 hodín po požití predávkovania a účinok sa postupne znižuje medzi 8 a 16 hodinami. Kedysi sa predpokladalo, že začatie liečby po viac ako 15 hodinách od predávkovania nie je prospešné a mohlo by prípadne zhoršiť riziko hepatálnej encefalopatie. V súčasnosti sa však ukázalo, že neskoré podanie je bezpečné a štúdie pacientov liečených až 36 hodín po požití naznačujú, že priaznivé výsledky možno dosiahnuť aj po 15 hodinách. Okrem toho sa ukázalo, že podávanie intravenózneho acetylcysteínu pacientom, u ktorých sa už vyvinulo fulminantné zlyhanie pečene, znižuje morbiditu a mortalitu.
- Počiatočná dávka 150 mg/kg acetylcysteínu v 200 ml 5% glukózy sa podáva intravenózne počas 15 minút, potom nasleduje intravenózna infúzia 50 mg/kg v 500 ml 5% glukózy počas 4 hodín a potom 100 mg/kg v 1 litri 5% glukózy počas 16 hodín. Objem i.v. tekutiny pre deti by mal byť upravený.

Ibuprofén

V prípade akútneho predávkovania by sa mal žalúdok vyprázdniť vracaním alebo výplachom, ak však od požitia uplynula viac ako hodina, pravdepodobne sa z neho získa len málo liečiva. Keďže liek je kyslý a vylučuje sa močom, teoreticky je prospešné podať alkálie a vyvolať diurézu. Okrem podporných opatrení môže použitie perorálneho aktívneho uhlia pomôcť znížiť absorpciu a reabsorpciu tabliet ibuprofénu.

Dôkazy závažných príznakov sa môžu prejaviť až po 4 alebo 5 dňoch od predávkovania a pacienti by mali byť dlhší čas starostlivo pozorovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: N02BE51

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká, paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík.

Mechanizmus účinku

Hoci presné miesto a mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je jasne definované, predpokladá sa, že vyvoláva analgéziu zvýšením prahu bolesti. Potenciálny mechanizmus môže

zahŕňať inhibíciu dráhy oxidu dusnatého sprostredkovanú radom neurotransmitterových receptorov vrátane N-metyl-D-aspartátu a substancie P.

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej s analgetickou, protizápalovou a antipyretickou aktivitou. Terapeutické účinky liečiva zo skupiny NSAID vyplývajú z jeho inhibičného účinku na enzým cyklooxygenázu, čo vedie k zníženiu syntézy prostaglandínov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sú podávané súbežne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že keď boli jednorazové dávky 400 mg ibuprofenu podávané počas 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek. Hoci existuje nejasnosť ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky relevantný účinok (pozri časť 4.5).

Klinické štúdie

U zdravých dospelých sa uskutočnila otvorená skrížená štúdia s jednou dávkou na porovnanie farmakokinetiky lieku Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorálna suspenzia s príbuzným liekom určeným pre dospelých, Paracetamol/Ibuprofénom 500 mg/150 mg filmom obalené tablety. V tejto štúdiu sa zistilo, že:

- celková expozícia paracetamolu a ibuprofenu (plocha pod krivkou; AUC) bola rovnaká v prípade lieku Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorálna suspenzia a Paracetamol/Ibuprofenu 500 mg/150 mg filmom obalené tablety
- maximálna plazmatická koncentrácia bola mierne vyššia pri lieku Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorálna suspenzia, pričom čas do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie bol rovnaký
- jedlo znížilo maximálnu plazmatickú koncentráciu a oneskorilo čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie, najmä v prípade paracetamolu.

Boli vykonané randomizované dvojito zaslepené štúdie s liekom kombinácie pre dospelých s použitím modelu akútnej dentálnej bolesti po operácii. Štúdie preukázali, že:

- počas 48 hodín paracetamol/ibuprofén 500 mg/150 mg filmom obalené tablety mali rýchlejší nástup účinku ako ktorákoľvek z jeho dvoch účinných látok a poskytovali lepší analgetický účinok, ako rovnaká denná dávka paracetamolu ($p=0,007$ v pokoji, $p=0,006$ pri aktivite) a ibuprofenu ($p=0,003$ v pokoji, $p=0,007$ pri aktivite)
- všetky tri hodnotené dávky (polovica tablety alebo jedna tableta alebo dve tablety) boli účinné v porovnaní s placebo ($p = 0,004-0,002$), a najvyššia dávka (dve tablety) mala najväčšiu mieru odpovede (50 %), najnižšie maximálne skóre bolesti podľa VAS, najdlhší čas do podania záchranej medikácie a najnižšie % pacientov vyžadujúcich záchrannú medikáciu. Všetky tieto ukazovatele sa významne líšili od placebo ($p<0,05$).

Randomizovaná jednozaslepená paralelná skupinová štúdia porovnávala farmakokinetické profily, odpoveď na dávku, analgetickú účinnosť a bezpečnosť vysokej a nízkej dávky tohto lieku, Combogesic (paracetamol 32 mg/ml a ibuprofén 9,6 mg/ml perorálna suspenzia) u 251 detí podstupujúcich tonzilektómiu s adenoidektómiou alebo bez nej (vysoká dávka: 15 mg/kg paracetamolu + 4,5 mg/kg ibuprofenu, nízka dávka: 12 mg/kg paracetamolu + 3,6 mg/kg ibuprofenu). V deň operácie bola pacientom 30 minút pred operáciou podaná nasycovacia dávka (zodpovedajúca dvojnásobku udržiavacej dávky). Po operácii sa študijná medikácia podávala každých 4 - 6 hodín až do 4 dávok v priebehu 24 hodín. Štúdia preukázala, že:

- podanie vyššej dávky viedlo k dávkovo úmernému zvýšeniu expozície paracetamolu a ibuprofenu v porovnaní s nižšou dávkou, pričom priemerná C_{max} paracetamolu bola 22,7 $\mu\text{g/ml}$ a priemerná C_{max} ibuprofenu 29,2 $\mu\text{g/ml}$ v skupine s vysokou dávkou. Priemerná AUC_{0-6h} v skupine s vysokou dávkou bola 69,0 $\mu\text{g.h/ml}$ pre paracetamol a 79,4 $\mu\text{g.h/ml}$ pre ibuprofén. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli v rovnakom čase v oboch skupinách (približne 1,4 hodiny pre obe zložky).

- menej pacientov liečených vysokou dávkou lieku Combogesic potrebovalo v deň operácie doplnkovú liečbu bolesti ako pacienti liečení nízkou dávkou lieku Combogesic (31,4 % vs. 47,7 %, $p=0,019$)
- oba dávkovacie režimy poskytovali v prvý deň po operácii rovnocennú analgéziu
- bezpečnosť lieku Combogesic bola hodnotená až do 10 dní po operácii a bolo zistené, že v je oboch liečebných skupinách rovnocenná.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Paracetamol aj ibuprofén sa ľahko vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu, pričom maximálna plazmatická koncentrácia nastáva približne 10 až 60 minút po perorálnom podaní.

V štúdií s deťmi podstupujúcich operáciu mandlí viedlo perorálne podanie lieku Combogesic pred operáciou k dosiahnutiu maximálnych plazmatických koncentrácií paracetamolu a ibuprofenu približne po 80 minútach.

Rýchlosť a vstrebávanie paracetamolu aj ibuprofenu z kombinovaného lieku je pri podaní po jedle mierne oneskorená.

Distribúcia

Ako každý liek obsahujúci paracetamol, je aj tento distribuovaný do väčšiny telesných tkanív. Ibuprofén je vysoko viazaný (90-99 %) na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Paracetamol sa extenzívne metabolizuje v pečeni a vylučuje močom, najmä vo forme neaktívnych glukuronidových a sulfátových konjugátov. Menej ako 5 % sa vylučuje v nezmenenej podobe. Metabolity paracetamolu zahŕňajú minoritný hydroxylovaný medziprodukt, ktorý má hepatotoxickú aktivitu. Tento aktívny medziprodukt je detoxikovaný konjugáciou s glutatiómom, môže sa však hromadiť po predávkovaní paracetamolom, a ak sa nelieči, má potenciál spôsobiť vážne až nevrátne poškodenie pečene.

V porovnaní s dospelými sa paracetamol u predčasne narodených detí, novorodencov a malých detí metabolizuje odlišne, pričom prevažuje sulfátový konjugát.

Ibuprofén sa extenzívne metabolizuje na neaktívne zlúčeniny v pečeni, hlavne glukuronidáciou.

Metabolické cesty paracetamolu a ibuprofenu sú odlišné a nemalo by dochádzať k liekovým interakciám, pri ktorých by metabolizmus jedného ovplyvňoval metabolizmus druhého. Formálna štúdia s použitím ľudských pečenných enzýmov na preskúmanie takejto možnosti nezistila žiadnu potenciálnu liekovú interakciu na metabolických cestách.

V klinickej štúdií po jednorazovom podaní bol účinok ibuprofenu na oxidačný metabolizmus paracetamolu hodnotený u zdravých dobrovoľníkov nalačno. Výsledky štúdie naznačili, že ibuprofén nezmenil množstvo paracetamolu prichádzajúceho do oxidačného metabolizmu, pretože množstvo paracetamolu a jeho metabolitov (glutatión-, merkapturonát-, cysteín-, glukuronid- a sulfát-paracetamol) bolo podobné, ako pri súčasnom podávaní s ibuprofénom (ako fixná kombinácia lieku Maxigesic®). Táto štúdia vylučuje akékoľvek ďalšie hepatálne riziká vyplývajúce z hepatotoxického metabolitu NAPQI z paracetamolu pri podávaní s ibuprofénom.

Eliminácia

Biologický polčas paracetamolu sa pohybuje približne od 1 do 3 hodín.

Oba inaktívne metabolity aj malé množstvo nezmeneného ibuprofenu sa rýchlo a úplne vylučujú obličkami, pričom 95 % podanej dávky sa vylúči močom do štyroch hodín po požití.

Biologický polčas ibuprofenu je približne 2 hodiny.

Farmakokinetický vzťah

Špecifická štúdia, zameraná na skúmanie možných účinkov paracetamolu na plazmatický klírens ibuprofenu a naopak, nepreukázala žiadne liekové interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ibuprofén

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu sa pri pokusoch na zvieratách pozorovala hlavne ako lézie a ulcerácie v gastrointestinálnom trakte. Štúdie *in vitro* a *in vivo* neposkytli žiadne klinicky relevantné dôkazy o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach nebol preukázaný karcinogénny účinok ibuprofenu. Ibuprofén viedol ako k inhibícii ovulácie u králikov, tak aj k narušeniu implantácie u rôznych živočíšnych druhov (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentou. U dávok toxických pre matku sa pozoroval zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že ibuprofén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby.

Paracetamol

Paracetamol v hepatotoxických dávkach vykazoval u myši a potkanov genotoxický a karcinogénny potenciál (nádory pečene a močového mechúra). Predpokladá sa, že táto genotoxická a karcinogénna aktivita je spojená so zmenami metabolizmu paracetamolu vo vysokých dávkach/koncentráciách a nepredstavuje riziko pri klinickom použití.

Konvenčné štúdie využívajúce súčasne akceptované štandardy na hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity nie sú k dispozícii.

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní dávok u potkanov, pri súčasnom podávaní paracetamolu a ibuprofenu v pomere zodpovedajúcom pomeru v lieku Combogesic (t. j. v pomere paracetamolu k ibuprofenu 3,3 ku 1) a v dávkach približne rovnakých, aké by pacienti dostávali pri užívaní lieku Combogesic v maximálnej odporúčanej dávke, sa riziko gastrointestinálnej alebo renálnej toxicity nezvýšilo.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát kyseliny citrónovej (E330)

glycerol (E422)

roztok maltitolu (E965)

polysorbát 80 (E433)

benzoát sodný (E211)

dihydrát citrátu sodného (E331)

sukralóza (E955)

Vivapur MCG 591P (mikrokryštalická celulóza [E460] a sodná soľ karmelózy [E466])

xantánová guma (E415)

maskovacia aróma*

jahodová príchuť*

sladká príchuť*

vanilková príchuť*

karmín (E120)

*Obsahuje propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Doba použiteľnosti po prvom otvorení je 3 mesiace, ak sa skladuje pri teplote do 25 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorálna suspenzia je dostupný v jantárových PET fľašiach s obsahom 100 ml alebo 200 ml suspenzie s polyetylénovým šrobovacím detským bezpečnostným uzáverom. Polyetylénová/polypropylénová odmerná striekačka s objemom 5 ml (zvyšujúcim sa po 0,5 ml s označením každých 0,1 ml) sa používa na podanie dávky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

Registračné číslo: 07/0174/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2023