

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Migralgin
250 mg/ 250 mg/ 50 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje kyselinu acetylsalicylovú 250 mg, paracetamol 250 mg a kofeín 50 mg.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 21,83 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až takmer biele podlhovasté obojstranne vypuklé tablety 16 x 8 mm bez deliacej ryhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Migralgin je indikovaný u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších:

- na akútnu liečbu miernej až strednej silnej bolesti hlavy pri záchvate migrény s aurou alebo bez aury.
- na liečbu tenznej bolesti hlavy.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Zvyčajná dávka je 1-2 tablety Migralginu (čo zodpovedá 250 - 500 mg kyseliny acetylsalicylovej, 250 - 500 mg paracetamolu a 50 - 100 mg kofeínu), až 3x denne, ak je to potrebné. Interval medzi dvoma dávkami má byť najmenej 4 hodiny.

Maximálna denná dávka je 6 tabliet v priebehu 24 hodín (čo zodpovedá 1 500 mg kyseliny acetylsalicylovej, 1 500 mg paracetamolu a 300 mg kofeínu).

Pediatrická populácia

Liek nie je určený pre deti mladšie ako 12 rokov.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so zníženou funkciou obličiek sa odporúča predĺžiť interval medzi jednotlivými dávkami. V prípade stredne ťažkej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu 30 – 50 ml/min) má byť minimálny interval medzi dvoma dávkami 6 hodín. V prípade závažnej renálnej insuficiencie (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je Migralgin kontraindikovaný.

Porucha funkcie pečene

Je vhodné, aby títo pacienti neužívali maximálnu dávku a interval medzi jednotlivými dávkami bol najmenej 6 hodín. V prípade závažnej poruchy funkcie pečene je Migralgin kontraindikovaný.

Starší pacienti

Úprava dávkovania nie je potrebná, ak nie je znížená funkcia obličiek alebo pečene.

Spôsob podávania

Tablety je potrebné užiť rozpustené v malom množstve tekutiny alebo celé (nerozhryzené) s dostatočným množstvom tekutiny.

Migralgin nemajú pacienti bez odporúčania lekára alebo zubného lekára užívať dlhšie ako 3 – 4 dni a ani vo vyšších dávkach.

4.3 Kontraindikácie

Migralgin sa nesmie užívať:

- u pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú, paracetamol, kofeín alebo na ktorúkoľvek inú pomocnú látku uvedenú v časti 6.1.
- s precitlivosťou na salicyláty alebo na iné nesteroidné antiflogistiká (NSAID) s prejavmi ako astma, urtikária, nosové polypy, angioedém a iné alergické reakcie.
- u pacientov s aktívnymi gastrointestinálnymi vredmi.
- u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene.
- u pacientov so závažnou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- u pacientov so závažnou nekontrolovanou srdcovou insuficienciou.
- u pacientov s hemoragickou diatézou (napr. hemofília).
- ak sa súčasne užíva metotrexát v dávke 15 mg alebo viac za týždeň.
- v treťom trimestri gravidity (dávka > 100 mg kyseliny acetylsalicylovej/deň).
- u detí a dospievajúcich mladších ako 12 rokov.
- u detí a dospievajúcich vo veku do 17 rokov so súčasne prebiehajúcim horúčkovitým vírusovým ochorením (napr. ovčie kiahne alebo ochorenie podobné chrípke) z dôvodu rizika Reyovho syndrómu (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Liek môže byť používaný len so zvláštnou opatrnosťou pod dohľadom lekára:

- u pacientov s bronchiálnou astmou, alergickou nádchou, nosovými polypmi a ďalšími alergickými problémami.
- u pacientov so žalúdočnými a črevnými ťažkosťami (aj chronickými a opakujúcimi sa) a u pacientov s anamnézou gastrointestinálnych vredov, s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou.
- u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s pretrvávajúcim ochorením obličiek.
- u pacientov s mierne až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (napr. pri chronickom alkoholizme alebo hepatitíde) a pri súčasnom užívaní liekov ohrozujúcich pečeň.
- u pacientov s poruchou funkcie srdca.
- u pacientov s Gilbertovým syndrómom (M. Gilbert-Meulengracht).

- u pacientov s nízkou rezervou glutatiónu
- pred chirurgickým zákrokom (vrátane menších chirurgických zákrokov, ako sú extrakcie zubov).
- u pacientov s hypertyreózou.
- u pacientov s dnou.
- u pacientov s mastocytózou, u ktorých užívanie kyseliny acetylsalicylovej môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti (vrátane obehového šoku s návalom horúčavy, hypotenziou, tachykardiou a zvracaním).
- u pacientov súbežne užívajúcich antikoagulanciá, antiagreganciá, systémovo aktívny heparín, trombolitiká, kortikosteroidy a SSRI (pozri časť 4.5 a 4.8).
- u pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidné antiflogistiká (NSAID), vrátane kyseliny acetylsalicylovej a lyzíniumacetylsalicylátu, existuje zvýšené riziko vzniku závažných komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s:

- úzkostnými poruchami (riziko zhoršenia)
- arytmiou (riziko tachykardie alebo zhoršenia extrasystol)

Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc, ak bolesti hlavy pretrvávajú 3 - 4 dni alebo sa zhoršujú, ak sa objavia nové symptómy alebo ak je prítomné začervenanie alebo opuch, pretože tieto by mohli byť prejavmi závažného stavu.

Migralgin nemá byť používaný v prípadoch súbežnej liečby s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol alebo kyselinu acetylsalicylovú.

Pri súbežnej liečbe levotyroxínom a salicylátmi majú byť monitorované hladiny hormónov štítnej žľazy (pozri časť 4.5).

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutamovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo s inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení paracetamolom dlhodobo v terapeutickej dávke alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutamovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutamovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR)

V súvislosti s užívaním paracetamolu boli hlásené život ohrozujúce kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN). Pacienti musia byť informovaní o prejavoch a príznakoch a musia byť starostlivo sledovaní či sa u nich nevyskytujú kožné reakcie. Ak sa objavia príznaky alebo prejavy SJS, AGEP a TEN (napr. progresívna kožná vyrážka, často s pľuzgiermi alebo slizničnými léziami), pacienti musia okamžite ukončiť liečbu a vyhľadať lekársku pomoc.

Pri užívaní tohto lieku je potrebné sa vyhnúť nadmernému príjmu kofeínu (napr. káve, čaju a niektorým nápojom v plechovkách).

Tento liek sa musí podávať pod prísny lekársky dohľad u pacientov s deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy s ohľadom na riziko hemolýzy (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene, alkohol

Na základe post-marketingových skúseností s užívaním paracetamolu sa ukázalo, že k hepatotoxicite môže dôjsť aj pri terapeutických dávkach a pri dávkach 4 g denne (maximálna terapeutická dávka) alebo po krátkodobej liečbe a u pacientov, ktorí nemajú pečeňovú dysfunkciu. Poškodenie pečene môže nastať i pri nižších dávkach v prípade interakcií paracetamolu s alkoholom, induktormi pečeňových enzýmov alebo inými hepatotoxickými látkami. Dlhodobá konzumácia alkoholu významne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. V priebehu liečby je potrebné sa vyhnúť konzumácii alkoholických nápojov.

Zvláštna opatrnosť a pravidelné monitorovanie pečeňových testov sa odporúča u pacientov s poruchou pečeňových funkcií a pacientov dlhodobo užívajúcich vyššie dávky paracetamolu.

Alkohol môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho poškodenia, ak sa používa s kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne krvácanie a ulcerácia

Na základe mechanizmu ich účinku, kyselina acetylsalicylová a jej metabolit, kyselina salicylová, spôsobujú lokálne poškodenie tkaniva rovnako ako podráždenie sliznice. Už pri terapeutických dávkach môže prípadne dôjsť k vzniku vredov a krvácania do gastrointestinálneho traktu. Chronické užívanie môže viesť k anémii (sideroplastická anémia). Preto prípady už existujúcich gastrointestinálnych vredov sú spojené s rizikom nebezpečného krvácania v dôsledku zníženia krvnej zrážanlivosti spôsobenej kyselinou acetylsalicylovou.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu kyseliny acetylsalicylovej s inými nesteroidnými antiflogistikami (NSAID), vrátane selektívnych COX-2 inhibítorov.

Počas liečby rôznymi nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) boli hlásené závažné gastrointestinálne krvácanie, vredy a perforácie, taktiež s fatálnymi následkami, kedykoľvek v priebehu liečby, s alebo bez varujúcich príznakov alebo výskytom závažných gastrointestinálnych vedľajších účinkov v minulosti.

Liečba nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) je u pacientov vo vyššom veku častejšie spájaná s výskytom vedľajších účinkov, najmä krvácaním a perforáciou gastrointestinálneho traktu, ktoré môže byť život ohrozujúce. Je potrebné, aby najmä starší pacienti s výskytom gastrointestinálnej toxicity v minulosti, oznámili svojmu lekárovi akékoľvek nezvyčajné gastrointestinálne príznaky (obzvlášť gastrointestinálne krvácanie), najmä ak sa vyskytnú na začiatku liečby.

Zvýšená opatrnosť sa odporúča u pacientov liečených súbežne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, antiagreganciá (napr. kyselina acetylsalicylová v nízkych dávkach pri liečbe kardiovaskulárnych ochorení) alebo selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) (pozri časť 4.5).

V prípade výskytu gastrointestinálneho krvácania alebo vzniku gastrointestinálnych vredov, liečba kyselinou acetylsalicylovou sa musí ukončiť. U starších pacientov a u pacientov s výskytom gastrointestinálnych vredov v minulosti, najmä v súvislosti s komplikáciami ako krvácanie a perforácia (pozri časť 4.3), riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie a perforácie narastá so zvyšujúcou sa dávkou nesteroidných antiflogistík (NSAID). Liečba týchto pacientov sa má začať čo najnižšou možnou dávkou. Tiež by sa v týchto prípadoch mala zväziť liečba nesteroidnými antiflogistikami (NSAID) v kombinácii s protektívnou liečbou (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy). Uvedené sa týka aj pacientov súbežne užívajúcich iné lieky zvyšujúce riziko gastrointestinálnych vedľajších účinkov (pozri časť 4.5).

Hypersenzitivita a reakcie podobné astme na salicyláty

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s precitlivenosťou na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo nesteroidné antiflogistiká (NSAID). Migralgin môže byť používaný u pacientov s hypersenzitivitou a reakciami podobnými astme ako dôsledok užívania salicylátov alebo podobných látok len vtedy, ak boli prijaté osobitné preventívne (bezpečnostné) opatrenia (pohotovostný režim). Pacienti s astmou alebo s opuchmi

nosovej sliznice (nosové polypy) reagujú na nesteroidné antiflogistiká (NSAID) astmatickými záchvatmi, miestnymi kožnými opuchmi a opuchmi sliznice častejšie ako ostatní pacienti. Podobne reagujú aj pacienti s alergiou.

Závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok) sa vyskytujú len zriedkavo. Liečba Migralginom sa musí pri prvých príznakoch hypersenzitívnej reakcie ukončiť.

Porucha ženskej plodnosti

Pre dávku kyseliny acetylsalicylovej ≥ 500 mg/deň: Existujú dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklo-oxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu spôsobiť poruchu ženskej plodnosti ich účinkom na ovuláciu. Tento účinok je reverzibilný po ukončení liečby. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo absolvujú vyšetrenia na neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie liečby s kyselinou acetylsalicylovou.

Eliminácia kyseliny močovej

Nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej znižujú vylučovanie kyseliny močovej. U predisponovaných pacientov to môže vyvolať záchvat dny.

Analgetická nefropatia

Ak sú pacienti s poruchou funkcie obličiek, genetickými dispozíciami alebo syndrómami, ktoré prispievajú k renálnemu poškodeniu súbežne vystavení nefrotoickým látkam, dlhodobé užívanie fixnej kombinácie môže zvýšiť riziko vzniku analgetickej nefropatie u týchto pacientov.

Dlhodobé užívanie analgetík

Dlhodobé užívanie vysokých dávok analgetík, ktoré nie sú v súlade s odporúčaným dávkovaním, môže viesť k vyvolaniu bolesti hlavy, ktoré sa nedajú liečiť so zvýšenými dávkami lieku.

Náhle prerušenie užívania analgetík

Náhle prerušenie dlhodobého užívania vysokých dávok analgetík, ktoré nie sú v súlade s odporúčaným dávkovaním, môže byť spojené s bolesťami hlavy, ako aj s únavou, bolesťami svalov, nervozitou a vegetatívnymi príznakmi. Tieto abstinenčné príznaky miznú v priebehu niekoľkých dní. Do tejto doby sa nemajú užívať analgetiká. Pacienti majú byť upozornení, že opakované užitie analgetík sa má začať len po konzultácii s lekárom.

Migralgin u detí a dospievajúcich pri horúčkovitých ochoreniach

Ak kyselinu acetylsalicylovú užívajú deti a dospievajúci, je možná súvislosť medzi kyselinou acetylsalicylovou a Reyovým syndrómom. Pretože Migralgin obsahuje kyselinu acetylsalicylovú, tento liek nemajú užívať deti a dospievajúci do 17 rokov počas horúčkovitého ochorenia (pozri časť 4.3). Ak sú ochorenia sprevádzané pretrvávajúcim vracaním, bolesťami hlavy alebo narušením vedomia, môže to byť príznakom Reyovho syndrómu, ktoré je veľmi zriedkavé ochorenie, ale potenciálne život ohrozujúce, ktoré vyžaduje okamžité lekárske ošetrenie. Reyov syndróm je charakterizovaný neinfekčnou encefalopatiou a zlyhaním pečene a typicky sa objavuje po odoznení akútnych prejavov horúčkovitého ochorenia (ovčie kiahne, ochorenie podobné chrípke).

Dlhodobé užívanie kombinácie paracetamolu a kyseliny acetylsalicylovej

Podľa súčasných poznatkov nie je možné vylúčiť, že dlhodobé užívanie kombinácie paracetamolu a kyseliny acetylsalicylovej, ktoré obsahuje Migralgin, môže viesť k zvýšenej nefrotoxicite v porovnaní so situáciou, keď sa tieto látky užívajú oddelene. Z tohto dôvodu, ak sa Migralgin užíva bez lekárskeho predpisu, má sa používať len krátkodobo na odstránenie akútnej bolesti.

Porucha funkcie obličiek, diabetes mellitus, dehydratácia, chronicky nízky krvný tlak, trauma a pacienti liečení antireumatikami

Migralgin nemá byť používaný alebo má byť používaný len vo výnimočných prípadoch u pacientov s pretrvávajúcou poruchou funkcie obličiek, ktorá vznikla následkom chorôb, chorobou z povolania alebo rodinnej dispozície, najmä ak sa u rodinných príslušníkov taktiež opakovane vyskytuje ochorenie obličiek

a infekcie a zápalý močových ciest. Častému používaniu tohto lieku sa má vyhnúť i u pacientov s diabetes mellitus, dehydratáciou (napr. z dôvodu hnačky, teplého počasia, nadmerného potenia pri intenzívnom fyzickom cvičení), s chronickým nízkym krvným tlakom, traumou a u pacientov liečených antireumatikami.

Interferencia s testami funkcie štítnej žľazy

Kyselina acetylsalicylová môže interferovať s testami funkcie štítnej žľazy, čo vedie k falošne nízkym hladinám tyroxínu (T4) alebo trijódtyronínu (T3).

Laktóza

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina acetylsalicylová

Metotrexát

Kyselina acetylsalicylová inhibuje tubulárnu sekréciu metotrexátu. Z tohto dôvodu kombinácia kyseliny acetylsalicylovej a metotrexátu spôsobuje zvýšenie plazmatickej koncentrácie metotrexátu. Tým sa zvyšuje riziko nežiaducich účinkov metotrexátu, ktoré je hlavne závažné pri vysokých (onkologických) dávkach. Kombinácia s vysokými dávkami metotrexátu (15 mg týždenne a vyššie) je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Pri užívaní metotrexátu v dávkach menej ako 15 mg za týždeň sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Ibuprofén

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podávajú súbežne. Vzhľadom k tomu, že tieto údaje sú limitované a extrapolácia údajov *ex vivo* do klinických situácií je neistá, nie je možné urobiť jednoznačné závery pre pravidelné používanie ibuprofenu, a nie je pravdepodobný vznik klinicky relevantného účinku pri príležitostnom užití ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Iné nesteroidné antiflogistiká (NSAID)

Súbežné podávanie iných NSAID zvyšuje riziko negatívnych účinkov na gastrointestinálnu sliznicu vyplývajúce z inhibície syntézy cytoprotektívnych prostaglandínov.

Deriváty sulfonylmočoviny a inzulín

Salicyláty môžu zosilniť hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny a inzulínu. Naznačuje to niekoľko nahlásených prípadov. Mechanizmus je nejasný, ale môže zahŕňať i zníženú väzbu sulfonylmočoviny na sérový albumín. Na rozdiel od toho, pri súbežnom užívaní s kyselinou acetylsalicylovou bol pozorovaný pokles celkovej sérovej koncentrácie glibenklamidu a zvýšenie orálneho klírensu. Preto, ak sú užívané vysoké dávky salicylátov, môže byť potrebné zníženie dávky antidiabetika. Odporúča sa zvýšiť počet testov na stanovenie hladiny glukózy v krvi.

Urikozuriká (ako je probenecid, sulfínpyrazón, benzbromarón)

Salicyláty majú opačný efekt ako probenecid, sulfínpyrazón, benzbromarón - znižujú urikozurický efekt. Ich kombinácia sa neodporúča.

Kyselina valproová

Súbežné podávanie salicylátov a kyseliny valproovej môže mať za následok zníženie väzby kyseliny valproovej na proteín a inhibíciu metabolizmu valproovej kyseliny, čo vedie k zvýšeným sérovým hladinám hodnoty celkovej a voľnej kyseliny valproovej.

Digoxín a lítium

Kyselina acetylsalicylová zhoršuje renálnu exkréciu digoxínu a lítia, čo vedie k ich zvýšeným plazmatickým koncentráciám. Pri začatí a ukončení liečby kyselinou acetylsalicylovou sa odporúča sledovanie plazmatických koncentrácií digoxínu a lítia. Môže byť potrebná úprava dávky.

Fenytoín

Salicyláty znižujú väzbu fenytoínu na plazmatický albumín. To môže viesť k zníženiu celkovej úrovne fenytoínu v plazme, ale zvyšuje voľnú frakciu fenytoínu. Neviazaná plazmatická koncentrácia a tým terapeutický efekt sa nejaví byť významne zmenený.

Kortikosteroidy

Súbežné podanie kyseliny acetylsalicylovej s kortikosteroidmi zvyšuje riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Lieky spojené so zvýšeným rizikom krvácajúcich stavov

Existuje zvýšené riziko krvácania v súvislosti s potenciálne aditívnym účinkom.

Súbežná terapia s liekmi, ktoré majú zvýšené riziko týkajúce sa krvácajúcich stavov, sa musí podávať s opatrnosťou.

Antikoagulanciá

Migralgin môže zvýšiť účinok antikoagulancií, ako je napr. warfarín (pozri časť 4.4).

Antiagreganciá, trombolytiká a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Alkohol

Zvýšená toxicita kyseliny acetylsalicylovej, napr. alkohol môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho poškodenia, ak sa používa s kyselinou acetylsalicylovou.

Diuretiká a antihypertenzíva

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) môžu znížiť antihypertenzívny účinok diuretík (napr. spironolaktón, furosemid) a iných antihypertenzívnych liekov. Krvný tlak sa má starostlivo sledovať. Rovnako ako u iných NSAID, súbežné podávanie kyseliny acetylsalicylovej s ACE inhibítormi zvyšuje riziko akútnej renálnej insuficiencie.

Cyklosporín a takrolimus

Súbežné podávanie NSAID a cyklosporínu alebo takrolimu môže zvyšovať nefrotoxický účinok cyklosporínu a takrolimu. Pri súbežnom užívaní niektorej z týchto látok a kyseliny acetylsalicylovej je potrebné sledovať renálne funkcie.

Acetazolamid

Opatrnosť je odporúčaná pri súbežnom užívaní salicylátov s acetazolamidom, pretože existuje zvýšené riziko metabolickej acidózy.

Levotyroxín

Salicyláty, najmä v dávkach vyšších ako 2,0 g/deň, môžu inhibovať väzbu hormónov štítnej žľazy na proteínové nosiče, čo môže spôsobiť počiatočné prechodné zvýšenie voľných hormónov štítnej žľazy a následný pokles celkovej hladiny hormónov štítnej žľazy. Hladinu hormónov štítnej žľazy je potrebné monitorovať (pozri časť 4.4).

Vakcína proti ovčím kiahňam

Pacientom, ktorí dostali vakcínu proti ovčím kiahňam sa odporúča nepodávať salicyláty v priebehu šiestich týždňov. Po užívaní salicylátov počas infekcie ovčích kiahní sa objavili prípady Reyovho syndrómu.

Nikorandil

U pacientov užívajúcich súbežne nikorandil a nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej a lyzíniumacetylsalicylátu existuje zvýšené riziko závažných komplikácií ako sú gastrointestinálna ulcerácia, perforácia a hemorágia (pozri časť 4.4).

Tenofovir

Súbežné podávanie tenofovir disoproxil fumarátu a nesteroidných antiflogistík (NSAID) môže zvýšiť riziko renálneho zlyhania.

Metamizol

Ak je metamizol užívaný súbežne s kyselinou acetylsalicylovou, môže znížiť jej účinok na agregáciu krvných doštičiek. Pacientom, ktorí užívajú nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej na kardioprotektívne účely, má byť táto kombinácia podávaná s opatrnosťou.

Paracetamol

Induktory pečeňových enzýmov

Enzymaticky pôsobiace lieky, ako sú niektoré antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín, glutetimid) počas farmakokinetických štúdií znížili plazmatickú AUC paracetamolu približne na 60 %. Ďalšie látky pôsobiace ako induktory enzýmov (napr. rifampicín, barbituráty, ľubovník bodkovaný) môžu tiež pôsobiť na zníženie koncentrácie paracetamolu. Okrem toho u pacientov, ktorí sú liečení maximálnou odporúčanou dávkou paracetamolu a zároveň induktormi pečeňových enzýmov, je riziko poškodenia pečene pravdepodobne vyššie.

Riziko toxicity paracetamolu sa môže zvýšiť u pacientov užívajúcich ďalšie potenciálne hepatotoxické lieky alebo lieky, ktoré indukujú v pečeni mikrozomálne enzýmy, ako sú niektoré antiepileptiká (napr. fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, topiramát), rifampicín a alkohol. Indukovaný metabolizmus vedie k zvýšenej produkcii hepatotoxického oxidačného metabolitu paracetamolu. K hepatotoxicite dôjde v prípade ak tento metabolit prekročí normálnu väzbovú kapacitu glutatiónu.

Alkohol

Chronická konzumácia alkoholu spôsobuje indukciu pečeňových enzýmov a výrazne zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Propantelín

Súbežné podávanie látok ako je propantelín, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie obsahu žalúdka, môžu oneskoriť absorpciu paracetamolu a začiatok jeho účinku.

Prokinetiká (metoklopramid, domperidón)

Ak je liek používaný súbežne s prokinetikami, ako sú metoklopramid alebo domperidón, môže to urýchliť absorpciu paracetamolu a začiatok jeho účinku.

Chloramfenikol

Súbežné podávanie paracetamolu a chloramfenikolu môže výrazne spomaľiť elimináciu chloramfenikolu, čo zvyšuje riziko škodlivých účinkov. Pri používaní kombinácie liečby paracetamolu a injekčnej formy chloramfenikolu sa odporúča sledovať plazmatické hladiny chloramfenikolu.

Zidovudín

Súbežné podávanie paracetamolu a zidovudínu zvyšuje tendenciu k neutropénii. Migralgin má byť

súbežne užívaný so zidovudínom len na základe odporúčenia lekára.

Isoniazid

Niektoré štúdie naznačujú, že isoniazid môže potencionálne zvýšiť hepatotoxicitu paracetamolu. V prípade súbežného podávania sa má značná pozornosť venovať klinickým a laboratórnym dôkazom hepatotoxicity.

Lamotrigín

Pri súbežnom podávaní paracetamolu s lamotrigínom bolo hlásené zníženie účinnosti lamotrigínu za zvýšenia jeho hepatálneho klírensu.

Probenecid

Probenecid inhibuje väzbu paracetamolu na kyselinu glukurónovú, čo vedie k zníženiu klírensu paracetamolu približne o faktor 2 a vedie k zvýšenej toxicite. U pacientov, ktorí súbežne užívajú probenecid a paracetamol, má byť dávka paracetamolu znížená.

Chelátotvorná živica (kolestyramín)

Chelátotvorná živica môže znížiť črevnú absorbciu paracetamolu a potenciálne znížiť jeho účinnosť, ak sa užívajú súbežne. Vo všeobecnosti, medzi užitím živice a paracetamolu musí byť viac ako 2-hodinový interval, ak je to možné.

Antikoagulancia (warfarín a iné antagonisty vitamínu K)

Antikoagulačný efekt warfarínu a iných antagonistov vitamínu K môže byť zvýšený pri dlhšom pravidelnom užívaní paracetamolu a môže zvýšiť riziko krvácania. Občasné dávky nemajú významný vplyv. Pacienti, ktorí užívajú paracetamol a antagonistu vitamínu K majú byť sledovaní kvôli primeranej koagulácii a krvácajúcim komplikáciám.

Vplyv paracetamolu na vyšetrenia

Užívanie paracetamolu môže mať vplyv na výsledky stanovenia hladiny kyseliny močovej prostredníctvom kyseliny fosfowolframovej rovnako ako na výsledky stanovenia hladiny glukózy v krvi prostredníctvom glukózooxidázovej-peroxidázy.

Flukloxacilín

Ak sa paracetamol užíva súbežne s flukloxacilínom, má sa postupovať opatrne, keďže súbežné podávanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Kofeín

Cytochróm P450 1A2 (CYP1A2) je hlavný enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme kofeínu u ľudí. Preto sú možné potenciálne interakcie kofeínu s aktívnymi látkami, ktoré sú substrátmi, inhibítormi alebo induktormi CYP1A2.

Antibiotiká chinolónového typu (napr. ciprofloxacín, norfloxacín)

Súbežné užívanie inhibítorov gyrázy chinolónového typu môže oneskoriť elimináciu kofeínu a jeho metabolitu paraxantínu:

- Metabolizmus kofeínu je inhibovaný ciprofloxacínom. Výsledkom je až 2-násobné zvýšenie koncentrácie v plazme.
- Štúdie s perfloxacínom ukázali, že jeho hlavný metabolit norfloxacín môže dvojnásobne znížiť klírens kofeínu.

Fenylpropanolamín

Fenylpropanolamín zvyšuje plazmatickú koncentráciu kofeínu 4-násobne v porovnaní s monoterapiou.

Môžu sa vyskytnúť aditívne CNS nežiaduce účinky. Pri kombinácii kávy (čo zodpovedá približne 1 g kofeínu za deň) a fenylpropanolamínu (150 mg) bol pozorovaný jeden prípad maniakálnej psychózy. Ďalej bolo hlásené, že táto kombinácia zvyšuje krvný tlak viac, ako keď sú látky podávané samostatne.

Fluvoxamín

Fluvoxamín je účinný *in vitro* inhibítor CYP1A2.

Experimentálne štúdie u zdravých dobrovoľníkov preukázali, že fluvoxamín znižuje klírens kofeínu od 107 ml/min do 21 ml/min. To môže viesť pri súbežnom užívaní kofeínu a fluvoxamínu k intoxikácii kofeínom.

Karbamazepín

Karbamazepín indukuje metabolizmus kofeínu u detí.

Klozapín

Plazmatická koncentrácia klozapínu je ovplyvnená príjmom kofeínu. Tá je znížená približne o 50 % v prípade, že pacienti počas 5 dní nepijú kávu. Koncentrácia sa zvýši na východiskové hodnoty, keď sa pacienti vrátia k normálnej konzumácii kofeínu. Mechanizmus je pravdepodobne taký, že kofeín inhibuje CYP 1A2- sprostredkovaný metabolizmus klozapínu.

Lítium

Kofeín zvyšuje klírens lítia. V štúdií s pacientmi, ktorí znížili spotrebu kofeínu, bola pozorovaná reverzia – výsledkom bolo asi 20 % zvýšenie lítia v plazme.

Teofylín

Kofeín znižuje vylučovanie teofylínu, a tým môže zosilniť jeho farmakodynamické a toxické účinky.

Cimetidín, perorálna antikoncepcia, disulfiram

Cimetidín, perorálna antikoncepcia a disulfiram znižujú degradáciu kofeínu v pečeni.

Lieky so sedatívnym účinkom

Kofeín je antagonistom mnohých látok so sedatívnym účinkom, ako sú barbituráty, antihistaminiká, atď.

Sympatomimetiká, tyroxín

Kofeín posilňuje synergicky účinky látok, ktoré spôsobujú tachykardiu, napr. sympatomimetiká, tyroxín, atď.

Barbituráty a fajčenie

Barbituráty a fajčenie urýchľujú degradáciu kofeínu.

Látky efedrínového typu

Kofeín zvyšuje u látok efedrínového typu ich schopnosť spôsobiť závislosť.

Kofeín, paracetamol, kyselina acetylsalicylová a zneužívanie potenciálu

Neexistuje žiadny dôkaz, že by kofeín u analgetík, ako je kyselina acetylsalicylová alebo paracetamol, zvyšoval potenciál k závislosti na liekoch. Hoci na základe teoretických úvah je možné predpokladať taký potenciál, neexistuje dôkaz o závislosti na liekoch pri užívaní kofeínu v kombinácii s kyselinou acetylsalicylovou alebo paracetamolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tohto kombinovaného lieku v gravidite. Ak to nie je nevyhnutné, Migralgin sa nemá podávať u žien v prvom a druhom trimestri gravidity, pretože obsahuje

kyselinu acetylsalicylovú. Ak žena, ktorá plánuje otehotnieť, užíva kyselinu acetylsalicylovú, alebo ak užíva kyselinu acetylsalicylovú počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka trvania liečby čo najkratšia. Pretože Migralgin obsahuje kyselinu acetylsalicylovú, jeho užívanie je počas tretieho trimestra gravidity kontraindikované.

Kyselina acetylsalicylová

Nízke dávky (do 100 mg/deň vrátane):

Klinické štúdie ukazujú, že dávky do 100 mg/deň na obmedzené pôrodnické použitie, ktoré si vyžadujú špecializované sledovanie, sa javia ako bezpečné.

Dávky nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň: S užívaním dávok nad 100 mg/deň až do 500 mg/deň nie je dostatok klinických skúseností. Preto pre ne platí nižšie uvedená informácia pre dávky 500 mg/deň a vyššie.

Dávky 500 mg/deň a vyššie:

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže mať nežiaduci vplyv na graviditu a/alebo embryonálny/fetálny vývoj. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratov a kardiálnych malformácií po užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že sa riziko zvyšuje s dávkou a s dĺžkou trvania terapie. Dostupné epidemiologické údaje pre kyselinu acetylsalicylovú poukazujú na zvýšené riziko gastroschízy. U zvierat bol poukázaný vplyv na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). U zvierat bolo preukázané, že podanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu pre- a postimplantačných strát a k embryonálnej/fetálnej letalite. Navyše po podaní inhibítorov syntézy prostaglandínov zvieratám počas organogenetickej periódy bola hlásená zvýšená incidencia rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie kyseliny acetylsalicylovej spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Tento stav sa môže vyskytnúť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilný. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa kyselina acetylsalicylová nemá podávať počas prvého a druhého trimestra gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak kyselinu acetylsalicylovú užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii kyseline acetylsalicylovej počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva sa má zväziť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba kyselinou acetylsalicylovou sa má prerušiť.

V tretom trimestri gravidity môže dôjsť pôsobením všetkých inhibítorov syntézy prostaglandínov: u plodu:

- ku kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzáver *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie) ;

u matky a novorodenca na konci gravidity:

- k potenciálnemu predĺženiu krvácania, antiagregačnému účinku, ktoré môže vzniknúť aj po veľmi malých dávkach;
- k inhibícii maternicových kontrakcií vedúcich k oneskoreniu alebo predĺženiu priebehu pôrodu.

V tretom trimestri gravidity je preto kyselina acetylsalicylová v dávkach vyšších ako 100 mg/deň kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Dávky do 100 mg/deň vrátane sa môžu používať len pod prísnyim pôrodnickým dohľadom.

Paracetamol

Veľké množstvo údajov u tehotných žien nepoukazuje na malformačnú toxicitu ani na toxický vplyv na plod/novorodenca. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže podávať počas tehotenstva, má sa však použiť v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii dávkovania.

Kofeín

Niekoľko štúdií ukázalo, že môže existovať zvýšené riziko potratu alebo úmrtia plodu pri vysokej konzumácii kofeínu (viac ako 200-300 mg/deň), a to najmä v kombinácii s fajčením alebo alkoholom, alebo pri konzumácii veľmi vysokých dávok kofeínu (viac ako 800 mg/deň).

Dojčenie

Kyselina acetylsalicylová, paracetamol a kofeín prechádzajú do materského mlieka vo veľmi malých množstvách. Ak matka prijíma vysoké dávky kofeínu, môže byť ovplyvnené správanie dojčeného dieťaťa, u ktorého sa môže prejaviť pocit úzkosti alebo poruchy spánku.

Užívanie pravidelných vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej môže ovplyvniť zrážanlivosť krvi u novorodenca. Okrem toho sa užívanie kyseliny acetylsalicylovej neodporúča počas dojčenia vzhľadom na možné riziko Reyovho syndrómu, rovnako ako neonatálneho krvácania v dôsledku hypoprotrombinémie.

V nevyhnutných prípadoch je užívanie paracetamolu dojčiacou matkou považované za dobrú voľbu. Po dlhodobých skúsenostiach s užívaním paracetamolu u dojčených detí neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky s výnimkou jedného prípadu makulopapulárnej vyrážky.

Krátkodobé užívanie Migralginu v odporučených dávkach nevyžaduje prerušenie dojčenia. Ale prednosť má monoterapia s paracetamolom. Migralgin sa nemá užívať počas dojčenia dlhšiu dobu a vo vyšších dávkach.

Fertilita

Existuje dôkaz, že lieky, ktoré inhibujú cyklo-oxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu spôsobiť poškodenie ženskej plodnosti účinkom na ovuláciu. Toto poškodenie je po ukončení liečby reverzibilné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne štúdie ohľadom vplyvu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti by však mali byť informovaní o tom, že počas liečby Migralginom sa môžu vyskytnúť nežiaduce reakcie ako ospalosť a poruchy videnia, a že v priebehu klinických štúdií boli hlásené symptómy ako závrat a poruchy rovnováhy. Preto je potrebná opatrnosť počas vedenia vozidiel alebo obsluhovania strojov. Ak pacienti spozorujú spomínané symptómy, musia sa vyhnúť spomínaným činnostiam.

4.8 Nežiaduce účinky

V nasledujúcich tabuľkách sú zhrnuté nežiaduce účinky kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu rozdelené do skupín podľa terminológie MedDRA s uvedením frekvencie ich výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

Pri placebom kontrolovaných štúdiách vykonaných u 1 143 pacientov, ktorí dostávali fixnú kombináciu kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu, boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Psychiatrické poruchy	zriedkavé	nepokoj
Poruchy nervového systému	časté	závrat
	zriedkavé	triaška
Poruchy ucha a labyrintu	zriedkavé	vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	búšenie srdca
	zriedkavé	tachykardia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, dyspepsia, nauzea
	menej časté	vracanie
	zriedkavé	hnačka, ezofagitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	hyperhidróza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	vyčerpanie

Ďalšie nežiaduce účinky, alebo nežiaduce účinky vyskytujúce sa častejšie, než je uvedené vyššie, u jednotlivých liečiv Migralginu sú uvedené nižšie.

Kyselina acetylsalicylová (*acetylsalicylic acid*, ASA)

Zoznam nežiaducich účinkov uvedený nižšie zahŕňa všetky známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli v súvislosti s terapeutickým užívaním kyseliny acetylsalicylovej, vrátane účinkov pozorovaných u pacientov s reumatizmom liečených dlhodobo. Gastrointestinálne ťažkosti sa vyskytujú pravdepodobnejšie, keď sa užívajú vyššie dávky.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	neznáme	trombocytopénia, hemolytická anémia u pacientov s deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy (pozri časť 4.4), pancytopénia, bicytopénia, aplastická anémia, zlyhanie kostnej drene, agranulocytóza, neutropénia, leukopénia
Poruchy imunitného systému	menej časté	precitlivosť (kožné reakcie)
	zriedkavé	precitlivosť (dýchavičnosť, hypotenzia, anafylaktický šok, angioedém, závažné kožné reakcie, vrátane erythema multiforme)
Poruchy endokrinného systému	veľmi zriedkavé	hypoglykémia
Poruchy oka	neznáme	zrakové postihnutie
Poruchy ucha a labyrintu	neznáme	dyzakúzia, tinnitus
Poruchy ciev	neznáme	hemorágia ^{1,2} , vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	nekardiogénny pľúcny edém pri chronickom užívaní a v súvislosti s hypersenzitívnou reakciou na kyselinu acetylsalicylovú
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	bolesť brucha, gastrointestinálne ťažkosti ako sú bolesť žalúdka, okultné krvácanie, pálenie záhy, nevoľnosť a vracanie
	menej časté	hnačka

	zriedkavé	gastrointestinálny vred* a krvácanie, ktoré môže viesť k anémii z nedostatku železa vo veľmi zriedkavých prípadoch
	veľmi zriedkavé*	gastrointestinálne perforácie*
	neznáme*	erozívna duodenitída*, erozívna gastritída*, kolitída*, akútna pankreatitída v súvislosti s reakciou z precitlivenosti spôsobenou kyselinou acetylsalicylovou
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé	hypertransaminazémia, abnormálne funkcie pečene
	neznáme	poškodenie pečene, predovšetkým hepatocelulárne, chronická hepatitída
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé	porucha funkcie obličiek
	neznáme	zlyhanie obličiek
Poruchy kože a podkožného tkaniva	neznáme	fixné erupcie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

* *Nežiaduce reakcie v gastrointestinálnom trakte (gastrointestinálny vred, gastrointestinálne perforácie, erozívna duodenitída, erozívna gastritída a kolitída)*

Tieto reakcie môžu alebo nemusia byť spojené s krvácaním a môžu sa objaviť pri akejkoľvek dávke kyseliny acetylsalicylovej a u pacientov s alebo bez varovných príznakov alebo bez predchádzajúcich diagnostikovaných závažných gastrointestinálnych nežiaducich účinkov. V prípade abdominálnej bolesti, výskytu stolice vo farbe smoly alebo hematemézy, musí pacient prestať užívať kyselinu acetylsalicylovú a ihneď o tom informovať lekára.

^{1,2} Hemorágia

Môže byť v izolovaných prípadoch fatálna. Môžu sa objaviť nasledujúce typy krvácania: intrakraniálna hemorágia, gastrointestinálna hemorágia, epistaxa, gingiválne krvácanie alebo kožné krvácanie s možným predĺženým časom krvácania – tento efekt môže pretrvávajúť viac ako 4-8 dní po podaní kyseliny acetylsalicylovej.

Zápaly súvisiace s infekciou počas systémového užívania nesteroidných protizápalových liekov

Počas systémového užívania nesteroidných protizápalových liekov boli hlásené ojedinelé prípady zhoršenia infekcie súvisiace so zápalmi (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy). Tieto účinky pravdepodobne súvisia s protizápalovým účinkom nesteroidných protizápalových liekov. Ak sa počas liečby Migralginom vyskytnú prejavy novej infekcie alebo sa zhoršia, pacientovi sa má odporučiť, aby bez odkladu vyhľadal lekársku pomoc. Odporúča sa skontrolovať, či je indikované použitie antimikrobiálnej/antibiotickej liečby.

Paracetamol

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia výskytu	Nežiaduci účinok
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé	alterácie kompletného krvného obrazu (abnormálny krvný obraz), ktoré zahŕňajú: trombocytopéniu, leukopéniu, pancytopeniu, agranulocytózu

Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé	hypersenzitivita zahŕňajúca erytém, žihľavku, nevoľnosť, angioedém, hyperhidróza, dýchavičnosť, hypotenzia a anafylaktický šok, bronchospazmus u pacientov, ktorí reagujú s alergiou na NSAID
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme	metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA) (pozri časť 4.4)
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	hypertransaminazémia
	neznáme	cytolytická hepatitída, ktorá môže viesť k akútnej zlyhaniu pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	zriedkavé	erytém
	veľmi zriedkavé	závažné kožné reakcie, ako sú toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza, fixné liekové erupcie (pozri časť 4.4)

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA)

U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutamová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

Kofeín

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok
Poruchy nervového systému	nespavosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	žalúdočné ťažkosti

K dispozícii nie sú žiadne údaje, že fixná kombinácia zvyšuje závažnosť a typ nežiaducich účinkov jednotlivých účinných látok alebo rozširuje rozsah týchto účinkov za predpokladu, že boli použité v súlade s odporúčaným dávkovaním.

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

Starší pacienti, deti, pacienti s poruchou funkcie pečene, s chronickým zneužívaním alkoholu alebo chronickou podvýživou, rovnako ako pacienti užívajúci lieky indukujúce enzýmy, súbežne s liečbou, majú zvýšené riziko intoxikácie s možným fatálnym dôsledkom.

Príznaky a liečba predávkovania s kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolom pozostávajú z jednotlivých príznakov a liečebných možností zvyčajne popísaných pre intoxikácie s jednotlivými látkami.

Kyselina acetylsalicylová

Akútna intoxikácia s možnými fatálnymi následkami sa môže objaviť u dospelých po užití jednej 10 g alebo vyššej dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo u detí po užití jednej 3 g alebo vyššej dávky. Smrť je zvyčajne spôsobená zlyhaním dýchania.

Príznaky akútnej intoxikácie s kyselinou acetylsalicylovou

Plazmatické hladiny kyseliny acetylsalicylovej 300 – 350 mikrogramov/ml a vyššie môžu spôsobiť toxické príznaky a na úrovni približne 400 – 500 mikrogramov/ml môžu spôsobiť komatózno-letálne stavy.

Ďalej boli pozorované poruchy acidobázickej rovnováhy, rovnováhy elektrolytov (napr. hypokaliémia), hypoglykémia, kožné vyrážky a taktiež gastrointestinálne krvácanie, hyperventilácia, tinnitus, nevoľnosť, vracanie, poruchy zraku a sluchu, bolesti hlavy, stavy zmätenosti a závraty. Môžu sa prejavovať závažné prípady predávkovania, ako sú delírium, tras, kŕče, dýchavičnosť, návaly potenia, exsikóza, hypertermia a kóma.

Na rozdiel od akútneho predávkovania kyselinou acetylsalicylovou sa chronické predávkovanie prejavuje hlavne postihnutím centrálného nervového systému („salicylizmus“, pozri časť 4.8).

Môže sa vyskytnúť nekardiogénny pľúcny edém pri akútnom a chronickom predávkovaní kyselinou acetylsalicylovou (pozri časť 4.8).

Užívanie vysokých dávok u osôb s príslušnými dispozíciami môže byť spojené s výskytom acidobázickej poruchy rovnováhy a taktiež s retenciou sodíka a vody.

Paracetamol

Použitie nadmerne vysokých dávok paracetamolu môže mať za následok vznik intoxikácie s 24 až 48 hodinovým oneskorením.

Užívanie vyšších dávok ako 6 g paracetamolu je u ľudí spojené s plazmatickými hladinami 200 - 300 mikrogramov/ml po 4 hodinách, 100 – 150 mikrogramov/ml po 8 hodinách, 50-80 mikrogramov/ml po 12 hodinách a 30 – 45 mikrogramov/ml po 15 hodinách, ktoré môže viesť k poškodeniu pečene buniek s fatálnym výsledkom, kedy môže nastať hepatická kóma. Hepatotoxicita paracetamolu je priamo závislá na jeho hladine v plazme. Riziko predávkovania je vyššie u pacientov s ochorením pečene. Súbežné užívanie induktorov pečene enzýmov a alkoholu môže spôsobiť poškodenie pečene, aj keď sú užívané netoxické dávky paracetamolu. Bez ohľadu na hore uvedené údaje bolo taktiež opísané poškodenie obličiek tubulárnou nekrozou.

Možné príznaky intoxikácie paracetamolom môžu zahŕňať:

- Nevoľnosť, vracanie, anorexiu, bledosť, bolesť brucha, potenie, ospalosť a celková nevoľnosť sa zvyčajne objavia v priebehu 24 hodín po predávkovaní paracetamolom.
- Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť cytolýzu pečene buniek, čo môže viesť k hepatocelulárnej insuficiencii, gastrointestinálnemu krvácaniu, metabolickej acidóze, encefalopatii, diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, kóme a smrti. Zvýšené hladiny pečene transamináz, laktátdehydrogenázy a bilirubínu so znížením protrombínovej hladiny sa môžu objaviť 12 – 48 hodín po akútnom predávkovaní.
- 2. deň: zlepšenie subjektívneho zdravotného stavu, aj keď sa prejavujú mierne bolesti brucha, zväčšenie pečene, zvýšenie hladiny bilirubínu v plazme, predĺžený tromboplastínový čas a znížená diuréza.
- 3. deň: vysoké hladiny transamináz, ikterus, koagulopatia, hypoglykémia.

Môže tiež dôjsť k pankreatitíde, myokardiálnym anomáliám, akútnemu zlyhaniu obličiek s akútnou tubulárnou nekrozou a pancypónii.

Paracetamol sa nemá užívať dlhšiu dobu alebo vo vyšších dávkach. Boli už popísané reverzibilné prípady chronickej agresívnej hepatitídy pri užívaní dennej dávky 3,9 a 2,9 g počas jedného roka. Perorálne denné dávky, ktoré viedli k poruche pečene funkcií, sa u nealkoholikov pohybovali okolo 5,8 g.

Príznaky intoxikácie sa objavujú už po 3 týždňoch užívania.

Kofeín

Príznaky intoxikácie kofeínom

Spravidla prvými príznakmi intoxikácie kofeínom sú triaška a nepokoj, nasledované príznakmi ako sú nevoľnosť, vracanie, tachykardia, závraty, ospalosť a stav zmätenosti. Ak sa užilo veľké množstvo kofeínu v priebehu krátkej doby, môže sa vyvinúť závažná intoxikácia: delírium, záchvaty, hypokaliémia, hyperglykémia, príznaky prejavujúce sa v centrálnom nervovom systéme, kardiovaskulárne reakcie vrátane poruchy funkcie myokardu, supraventrikulárnej a ventrikulárnej arytmie. Predávkovanie Migralginom môže spôsobiť bolesti hlavy.

Terapia

Terapeutické možnosti na liečbu príznakov intoxikácie sa nelíšia od opatrení, ktoré sú zvyčajne prijaté na zníženie vstrebávania liečiv (výplach žalúdka a podanie aktívneho uhlia), na kontrolu vodnej a elektrolytovej rovnováhy, ako aj kontrolu narušenej termoregulácie a dýchania. Forsírovaná diuréza nepodporuje odstránenie salicylátov a môže mať za následok pľúcny edém. Preto sa nemá používať. Je možné podávať infúziu hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného.

Aj napriek absencii výrazných skorých príznakov majú byť pacienti neodkladne prevezení do nemocnice na poskytnutie okamžitej lekárskej pomoci.

V prípade podozrenia na intoxikáciu Migralginom, na základe obsahu paracetamolu, je vhodné počas prvých 10 hodín, po predchádzajúcom výplachu žalúdka intravenózne podať donor SH-skupiny, napríklad N-acetylcysteín. Avšak, N-acetylcysteín môže poskytnúť ochranný účinok aj v priebehu 10 až 48 hodín, v tomto prípade sa užíva počas dlhšej doby. Výplach žalúdka má byť vykonaný počas prvých 4 hodín od stanovenia plazmatickej hladiny paracetamolu. Odporúča sa stanoviť sériové plazmatickej hladiny paracetamolu a taktiež pečenevé testy. Koncentrácie paracetamolu v plazme majú byť merané po 4 hodinách alebo neskôr po požití (skôr merané koncentrácie sú nespoľahlivé).

Plazmatickej hladiny kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu môže znížiť použitie dialýzy. Ďalšie terapeutické možnosti na liečbu intoxikácie paracetamolom majú byť použité v závislosti od rozsahu, štádia, klinických príznakov a meraní, ktoré sú obvykle vykonané v intenzívnej starostlivosti.

Symptómy prejavujúce sa v centrálnom nervovom systéme a záchvaty, ktoré vznikajú z dôvodu intoxikácie kofeínom, môžu byť liečené benzodiazepínmi a supraventrikulárnou tachykardiou s beta-blokátormi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetiká, paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík;
ATC kód: N02BE51.

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum, ale s pomerne slabým protizápalovým účinkom. Mechanizmus jeho účinku nie je úplne jasný. Bolo preukázané, že účinok paracetamolu je oveľa silnejší na inhibíciu mozgovej ako periférnej syntézy prostaglandínov. Paracetamol tiež inhibuje účinok endogénnych pyrogénov na hypotalamickom termoregulačnom centre, ktoré skôr koreluje s jeho antipyretickým účinkom.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová patrí, ako zástupca skupiny salicylátov, do skupiny farmaceutických látok nesteroidových analgetík/protizápalových liekov.

Kyselina acetylsalicylová je, ako ester kyseliny salicylovej, liečivo s analgetickými, antipyretickými a protizápalovými účinkami. Mechanizmus jej účinku je opísaný ako inhibícia cyklooxygenázy, čo vedie k inhibícii tvorby prostanoïdov prostaglandínu E₂, prostaglandínu I₂ a tromboxánu A₂.

Kyselina acetylsalicylová výrazne a ireverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek.

Kofeín

Kofeín je derivát xantínu, ktorý účinkuje v terapeutických dávkach hlavne ako antagonist adenosínových receptorov. Tento účinok má za následok zníženie inhibičného účinku adenosínu na CNS. To zmierňuje príznaky únavy na krátke časové obdobie a podporuje duševnú motiváciu a výkon.

Kyselina acetylsalicylová a paracetamol majú rôzne doplnujúce mechanizmy účinku a približne rovnakú dobu účinku. Rôzne pokusy na zvieratách preukázali dodatočné analgetické a taktiež antipyretické účinky. Farmakologická štúdia u ľudí v experimentálnom prostredí preukázala dodatočný analgetický účinok. Uvádza sa, že relatívna intenzita analgetického účinku kombinácie kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu v porovnaní s rovnakým množstvom kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu je medzi 1,3 a 1,7 (t.j. 1,0, keď je každé liečivo použité samostatne), čo vedie k zodpovedajúcemu zníženiu požadovaných analgetík.

V rôznych štúdiách bolo zaznamenané zníženie doby nástupu analgetického účinku paracetamolu prostredníctvom kofeínu o 19-45 % (priemerné hodnoty zo štúdií). Čas do maximálneho analgetického účinku kyseliny acetylsalicylovej je znížený pôsobením kofeínu na 50 %.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súbežne. V jednej štúdií bol zaznamenaný znížený účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek, keď bola podaná jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu počas 8 hodín pred alebo počas 30 minút po podaní dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg).

Avšak obmedzenia týchto údajov a neistoty ohľadom extrapolácie *ex vivo* údajov na klinické situácie naznačujú, že nie sú žiadne spoľahlivé závery pre bežné užívanie ibuprofenu, a žiadne klinicky významné následky sa nepovažujú za pravdepodobné pre občasné užívanie ibuprofenu.

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej single-dose štúdií, bola sledovaná účinnosť kombinácie kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou (500 mg), paracetamolom (500 mg), kyselinou acetylsalicylovou s paracetamolom (500 mg, 400 mg), kofeínom (50 mg) a placebom pri akútnej tenznej bolesti hlavy a migréne. Dávkovanie bolo dve tablety v každom prípade. Čo sa týka primárneho cieľu „čas potrebný na dosiahnutie zníženia bolesti o 50%“, trojkombinácia bola účinnejšia ako komparátor a placebo. Zníženie bolesti o 50% bolo dosiahnuté po 1 hodine a 5 minútach po užití trojkombinácie a asi o 15 minút neskôr po užití jednotlivých dávok kyseliny acetylsalicylovej ($p < 0.0398$) a paracetamolu ($p < 0.0016$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Paracetamol podávaný perorálne sa u ľudí rýchlo a takmer úplne vstrebáva v tenkom čreve.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne po 0,5 hod až 2 hod po užití. Paracetamol sa rýchlo a rovnomerne distribuuje do všetkých tkanív a prechádza hematoencefalickou bariérou. Absolútna biologická dostupnosť sa pohybuje medzi 65% a 89% a indikuje 20% až 40% first-pass efekt. Absorpcia je urýchľovaná pri podaní nalačno, avšak biologická dostupnosť je ovplyvnená len mierne.

Väzba na plazmatické bielkoviny je nízka, hoci sa môže zvýšiť pri predávkovaní, ale ťažko niekedy prekročí 50 %. Enzymatická premena sa vyskytuje prevažne v pečeni, primárne priamou konjugáciou

s kyselinou glukurónovou a sírovou (60 % a 35 %, v uvedenom poradí). Vznikajúce malé množstvá toxických metabolitov p-aminofenolu a N-acetyl-p-benzochinonimínu (cez N-hydroxyláciu) sú viazané glutatiómom a cysteínom.

Metabolity sú eliminované obličkami. Plazmatický polčas je 1,5–2,5 hodiny, k úplnej eliminácii dôjde v priebehu 24 hodín. Maximálny účinok a priemerná doba trvania účinku (4-6 hodín) koreluje približne s hladinou v plazme. Menej ako 5% dávky sa vylučuje v nezmenenej forme. Celkový klírens je približne 350 ml/min.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová sa po perorálnom užití ďalej absorbuje v žalúdku a črevách.

Kyselina acetylsalicylová sa pred, počas a po absorpcii mení na svoj hlavný účinný metabolit, kyselinu salicylovú. V tejto forme sa však účinná látka vyskytuje v plazme len v priebehu prvých 20 min po perorálnom užití. Kyselina acetylsalicylová a kyselina salicylová sú v značnej miere viazané na plazmatické proteíny a rýchlo distribuované do všetkých častí tela. Plazmatické koncentrácie kyseliny acetylsalicylovej rýchlo klesajú, zatiaľ čo plazmatické koncentrácie kyseliny salicylovej stúpajú.

Eliminačný polčas kyseliny acetylsalicylovej v plazme je približne 15 min, zatiaľ čo u kyseliny salicylovej sú to 2 – 3 hod pri nízkych dávkach.

Plazmatická väzba na proteíny u ľudí závisí od jej koncentrácie; hodnota sa pohybuje od 66 – 98 % (kyselina salicylová). Po jej podaní bola kyselina acetylsalicylová preukázaná v cerebrospinálnej a synoviálnej tekutine. Kyselina salicylová sa vylučuje do materského mlieka a prechádza placentárnou bariérou. Absolútna biodostupnosť analgetických/antipyretických dávok po perorálnom podaní je 60 – 70 %.

Kyselina salicylová, ktorá sa tvorí rýchlym štiepením kyseliny acetylsalicylovej, je prevažne eliminovaná metabolizmom v pečeni. Metabolitmi sú kyselina salicylurová, salicylfenolglukuronid, salicylacylglukuronid, kyselina gentisová a kyselina gentisurová. Tvorba hlavných metabolitov, kyseliny salicylurovej a salicylfenolglukuronidu, prebieha podľa Michaelisovej-Mentenovej kinetiky a je rýchlo nasycovaná. Ostatné metabolity sa riadia kinetikou prvého rádu. Následkom toho je, že plazmatické koncentrácie kyseliny salicylovej stúpajú, a počas ustáleného stavu sú neúmerne vyššie v porovnaní s užitou dávkou.

Acetylová skupina kyseliny acetylsalicylovej je už čiastočne hydrolyzovaná počas priechodu cez gastrointestinálny trakt sliznice. Maximálna plazmatická hladina sa dosiahne po 0,3 až 2 hodinách (celkový salicylát). Kinetika eliminácie kyseliny acetylsalicylovej je silne závislá od dávky, keďže jej metabolizmus má limitovanú kapacitu (kolísavý eliminačný polčas, 2 – 30 hodín).

Po podaní 325 mg kyseliny acetylsalicylovej nasleduje eliminácia podľa kinetiky prvého rádu a eliminačný polčas kyseliny salicylovej v plazme je 2 až 3 hodiny. Po podaní vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej, môže eliminačný polčas dosiahnuť 15 – 30 hodín.

Po podaní 250 mg kyseliny acetylsalicylovej, plazmatický polčas bol 2,8 hod; po podaní 1 g dávky, plazmatický polčas vzrástol na 5 hod; po podaní 2 g dávky, plazmatický polčas vzrástol na 9 hod. Kyselina salicylová je vylučovaná v nezmenenej forme aj močom, pričom množstvo vylúčené touto cestou je vyššie pri vyšších dávkach a je závislé od pH moču. Ak je moč alkalický, vylúči sa 30 % dávky, v porovnaní s 2% dávky v prípade kyslého moču.

Kofeín

Absorpčný polčas kofeínu sú 2 – 13 minút a po perorálnom podaní je takmer úplne absorbovaný. Dávka 5 mg dosahuje C_{max} 9 – 10 mikrogramov/ml v rozmedzí 30 – 40 minút. Biologická dostupnosť perorálne podaného kofeínu je takmer úplná. Jeho schopnosť viazať sa na proteíny v plazme sa pohybuje

od 30 % do 40 % a jeho distribučný objem je 0,52 – 1,06 l/kg. Kofeín je distribuovaný do všetkých častí, prejde rýchlo cez hematoencefalickú bariéru i placentárnu bariéru a taktiež sa vylučuje do materského mlieka.

Plazmatický polčas kofeínu sa pohybuje od 4,1 – 5,7 hodín, hoci je vystavený silným inter- a intra-individuálnym výkyvom. Boli tiež namerané hodnoty 9 – 10 hodín. Kofeín a jeho metabolity sú vylučované prevažne obličkami. V moči získaného v priebehu 48 hodín sa zistilo až do 86 % podanej dávky, z ktorých len 1,8 % bol nezmenený kofeín. Hlavné metabolity sú 1-metyl kyselina močová (12-38 %),

1-metylantín (8 – 19 %), a 5-acetylamo-6-amino-3-metyl-uracil (15 %). Obsah v stolici bol len 2-5 % z dávky. Hlavným metabolitom je 1,7-dimetyl-kyselina močová, ktorá predstavuje 44 % z celkového množstva.

Kyselina acetylsalicylová a paracetamol ukázali porovnateľnú úroveň absorpcie a času do maximálnych hladín v plazme. Ich biotransformačné kroky sú bez vzájomných interferencií a obe liečivá nepreukázali žiadne vzájomné obštrukcie počas renálnej eliminácie.

Vzhľadom na kombináciu 3 účinných látok, jednotlivé zložky sú prezentované v malých množstvách. Z tohto dôvodu nebolo pozorované nasýtenie eliminačného procesu s rizikom predĺženia polčasu eliminácie alebo toxicity. Absorpcia všetkých účinných látok je rýchla a v súlade s ich farmakokinetickými vlastnosťami. Neboli pozorované žiadne farmakokineticky významné interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Chronická toxicita/subchronická toxicita

Pri užívaní vysokých dávok kyseliny acetylsalicylovej alebo paracetamolu počas dlhšej doby bolo u laboratórnych zvierat hlásené poškodenie obličiek, ako papilárna alebo tubulárna epiteliálna bunková nekróza, gastrointestinálne vredy a hemorágie (kyselina acetylsalicylová) ako aj intersticiálna nefritída a hepatotoxický účinok (paracetamol). Príčiny týchto zmien sú pripisované mechanizmu účinku (pozri vyššie) a metabolizmu paracetamolu. Metabolity zodpovedné za toxické vplyvy a s nimi korešpondujúce orgánové zmeny boli preukázané aj u ľudí.

V štúdiách na zvieratách kyselina acetylsalicylová vyvolávala vredy a krvácanie v gastrointestinálnom trakte. Ak sa kyselina acetylsalicylová užívala vo vysokých dávkach, bolo pri akútnej a chronickej liečbe hlásené poškodenie obličiek.

V skúšaní na zvieratách bolo preukázané, že ak boli k liečeniu použité dlhodobo nerelevantne vysoké dávky kofeínu, môžu spôsobiť vredy v gastrointestinálnom trakte a poškodiť pečeň a obličky. Na základe výsledkov získaných pri pokusoch na zvieratách bolo zistené, že nie je možné vylúčiť zvýšené podráždenie gastrointestinálneho traktu v prípade, že podávaná kombinácia prevyšuje podráždenie spôsobené jednotlivými liečivami.

Výsledky získané s použitím kombinácie paracetamol plus kofeín u potkanov a myší odhalili rozporuplné zistenia ohľadom možnosti zvýšeného rizika hepatotoxicity tejto kombinácie. Z experimentov získaných na zvieratách je dokázané, že obsah kyseliny acetylsalicylovej v kombinácii znižuje hepatotoxický potenciál paracetamolu. V súčasnej dobe nie je možné objasniť význam týchto zistení pre ľudí.

V 26-týždňovej štúdiu toxicity kyseliny acetylsalicylovej, paracetamolu a kofeínu (ratio 5/4/1) sa u potkanov preukázali jednoznačné prejavy gastrointestinálnej toxicity kyseliny acetylsalicylovej (erózie), vrátane mortality. Avšak, neexistuje žiadny dôkaz o zvýšení nefrotoxicity. Expozícia trojkombinácie nespôsobila zvýšenú orgánovú toxicitu v porovnaní s jednotlivými zložkami. Kinetika kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu nebola ovplyvnená kombináciou oboch účinných látok alebo prídavkom kofeínu.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Kyselina acetylsalicylová bola rozsiahle študovaná *in vitro* a *in vivo* v súvislosti s jej mutagénnymi účinkami. Zhrnutie záverov nevykazuje žiadne relevantné podozrenie na mutagenitu.

Rozsiahle štúdie nepreukázali závažné genotoxické riziko paracetamolu podávaného v terapeutických, t.j. netoxických dávkach.

Kofeín má, podobne ako iné metylxantíny, podobný potenciál prelomiť chromozómy *in vitro*. Zhrnutie vedeckých výskumných štúdií týkajúcich sa metabolizmu a mutagenity kofeínu naznačuje, že mutagénne účinky sa neočakávajú *in vivo*.

V dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch sa nezistil žiadny dôkaz o karcinogénnych účinkoch paracetamolu, kyseliny acetylsalicylovej a kofeínu. Dlhodobé štúdie s kombináciou všetkých troch liečiv neboli vykonané.

Reprodukčná toxicita

Paracetamol, kyselina acetylsalicylová a kofeín prechádzajú cez placentárnu bariéru.

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne dôkazy o poškodení plodu paracetamolom. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

V pokusoch na zvieratách s niekoľkými druhmi salicylátov bolo zistené, že majú teratogénne účinky. Boli popísané poruchy implantácie, účinky na embryo a fetotoxické účinky, ako i poruchy schopnosti učiť sa u potomkov po prenatalnej expozícii.

U veľmi vysokých dávok kofeínu (viac ako 100 mg/kg telesnej hmotnosti) boli u potkanov zistené embryotoxické, fetotoxické, ale nie teratogénne účinky.

U potkanov, ktorým sa podali veľmi vysoké perorálne dávky kyseliny acetylsalicylovej a paracetamolu, bol zistený účinok na semenníky, nadsemenníky a spermatogénu, ako aj na mortalitu po implantácii. Veľmi vysoké dávky kofeínu mali u potkanov a myši vplyv na mortalitu po implantácii a na index fertility. Klinický význam týchto výsledkov je neznámy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

laktóza, monohydrát
kukuričný škrob
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu

Blister: nepriehľadný PVC/PVdC/Al s termo-tvarovanou vrstvou alebo nepriehľadný PVC/PVdC/Al s papierovou krycou fóliou.

Vonkajší obal: papierová škatuľka. Každá papierová škatuľka obsahuje písomnú informáciu pre používateľa.

Veľkosť balenia

10 tabliet (1 x 10 tabliet), 20 tabliet (2 x 10 tabliet).

12 tabliet (1 x 12 tabliet), 24 tabliet (2 x 12 tabliet).

Každý blister obsahuje 10 alebo 12 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Opella Healthcare Slovakia s.r.o.
Einsteinova 24
851 01 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0444/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. októbra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. januára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2026