

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Combogesic 500 mg/150 mg prášok na perorálny roztok vo vrecku

Combogesic 1 000 mg/300 mg prášok na perorálny roztok vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Combogesic 500 mg/150 mg: Jedno vrecko obsahuje 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu (ako soľ s lyzínom).

Combogesic 1 000 mg/300 mg: Jedno vrecko obsahuje 1 000 mg paracetamolu a 300 mg ibuprofenu (ako soľ s lyzínom).

Pomocné látky so známym účinkom:

Combogesic 500 mg/150 mg: aspartám (62,5 mg/vrecko), sacharóza (1 542,0 mg/vrecko)

Combogesic 1 000 mg/300 mg: aspartám (125,0 mg/vrecko), sacharóza (3 084,0 mg/vrecko)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálny roztok vo vrecku.

Svetložltý až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne silnej bolesti u dospelých. Tento liek je obzvlášť vhodný na úľavu od bolesti, ktorú nezmiernil samotný ibuprofén alebo paracetamol.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na perorálne podanie a len na krátkodobé použitie (nie viac ako 3 dni).

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho času potrebného na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4). Ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak je potrebné užívať tento liek dlhšie ako 3 dni, pacient sa má poradiť s lekárom.

Dospelí (telesná hmotnosť > 50 kg)

Combogesic 500 mg/150 mg

Obvyklá dávka je 1 až 2 vrecká každých 6 hodín podľa potreby, maximálne 6 vreciek za 24 hodín. Ak jednorazová dávka 1 vrecko nezmierni príznaky, môžu sa užiť maximálne 2 vrecká, a to najviac 3-krát denne.

Combogesic 1 000 mg/300 mg

Obvyklá dávka je 1 vrecko každých 6 hodín podľa potreby, maximálne 3 vrecká za 24 hodín.

Časový odstup medzi jednotlivými dávkami musí byť minimálne 6 hodín. Maximálna denná dávka 3 000 mg paracetamolu a 900 mg ibuprofenu nesmie byť počas 24 hodín prekročená.

Maximálna denná dávka paracetamolu nemá presiahnuť 2 g denne v nasledujúcich prípadoch, pokiaľ lekár neurčí inak:

- chronický alkoholizmus
- dehydratácia
- chronická podvýživa

Deti a dospievajúci do 18 rokov

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich do 18 rokov.

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne špeciálne úpravy dávkovania, avšak u oslabených, imobilných starších osôb alebo u starších pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene môže byť vhodné znížiť dávku alebo predĺžiť interval medzi dávkami (pozri časť 4.4). U starších pacientov je zvýšené riziko závažných následkov nežiaducich reakcií. Ak je použitie NSAID nutné, má sa použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšieho času. Pacientov je potrebné počas liečby NSAID pravidelne monitorovať kvôli gastrointestinálnemu krvácaniu.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením obličiek alebo pečene je potrebná zvýšená opatrnosť. Dávkovanie by malo byť čo najnižšie (pozri časť 4.4).

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

Spôsob podávania

Na minimalizáciu nežiaducich účinkov sa odporúča užívať tento liek po jedle.

Combogesic prášok na perorálny roztok vo vrecku sa užíva po rozpustení obsahu vrečka v pohári horúcej vody.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný:

- u pacientov so známou precitlivenosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (NYHA trieda IV)
- u pacientov s anamnézou hypersenzitívnych reakcií spojených s kyselinou acetylsalicylovou alebo inými nesteroidnými protizápalovými liekmi (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID) (napr. bronchospazmus, angioedém, astma, rinitída alebo urtikária)
- u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie súvisiacej s predchádzajúcou liečbou NSAID
- u pacientov s aktívnym alebo opakujúcim sa peptickým vredom/krvácaním v anamnéze (dve alebo viac preukázaných epizód vredu alebo krvácania)
- u pacientov s ťažkým zlyhaním pečene alebo obličiek (pozri časť 4.4)
- u pacientov s cerebrálnym alebo iným aktívnym krvácaním
- u pacientov s poruchami krvotvorby
- počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6)
- u pacientov s ťažkou dehydratáciou

Súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, ibuprofén, kyselinu acetylsalicylovú v dávkach vyšších ako 75 mg denne, salicyláty alebo akékoľvek iné protizápalové lieky (NSAID) (pozri časť 4.5). Použitie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho času potrebného na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2). Tento liek je určený na krátkodobé použitie a neodporúča sa používať dlhšie ako 3 dni.

Na zníženie rizika predávkovania (pozri časti 4.3 a 4.9):

- súbežne sa nesmú užívať iné lieky obsahujúce paracetamol,
- súbežne sa nesmú užívať iné lieky obsahujúce ibuprofén.

Porucha funkcie pečene

Užívanie paracetamolu vo vyšších ako odporúčaných dávkach môže viesť k hepatotoxicite, až k zlyhaniu pečene a smrti. U pacientov so zhoršenou funkciou pečene, s anamnézou ochorenia pečene alebo u tých, ktorí sú dlhodobo liečení ibuprofénom alebo paracetamolom, má byť pravidelne monitorovaná funkcia pečene, pretože bolo hlásené, že ibuprofén má mierny až prechodný vplyv na pečenné enzýmy. U pacientov s prejavmi zhoršenej funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky (pozri časť 4.2). U pacientov, u ktorých sa vyvinie závažné zlyhanie pečene, musí byť liečba ukončená (pozri časť 4.3).

Pri liečbe ibuprofénom, rovnako ako pri iných NSAID, boli zriedkavo hlásené závažné hepatálne reakcie, vrátane žltacky a fatálnej hepatitídy. Ak abnormálne hodnoty pečenných testov pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo sa objavia klinické prejavy a príznaky poukazujúce na ochorenie pečene, alebo sa objavia systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka a pod.), musí byť liečba ibuprofénom ukončená. U oboch liečiv boli hlásené prípady hepatotoxicity a dokonca aj zlyhania pečene, najmä pri užití paracetamolu.

Užívanie tohto lieku sa neodporúča u pacientov, ktorí pravidelne konzumujú veľké množstvo alkoholu.

Porucha funkcie obličiek

Paracetamol sa môže používať u pacientov s chronickým ochorením obličiek bez úpravy dávkovania. Riziko toxicity po užití paracetamolu u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým zlyhaním obličiek je minimálne.

Avšak v prípade ibuprofenu, zložky tohto lieku, je potrebná opatrnosť pri začatí liečby ibuprofénom u pacientov s dehydratáciou. Dva hlavné metabolity ibuprofenu sa vylučujú najmä močom a v prípade poruchy funkcie obličiek môže dochádzať k ich hromadeniu. Význam tohto javu nie je známy.

Pri NSAID boli hlásené rôzne formy nefrotoxicity: intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm a zlyhanie obličiek. Porucha funkcie obličiek vyvolaná ibuprofénom je zvyčajne reverzibilná.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibitory, ako aj u starších pacientov, je potrebná opatrnosť, keďže použitie nesteroidných protizápalových liekov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek.

Dávka by má byť čo najnižšia a u týchto pacientov sa má monitorovať funkcia obličiek.

Súbežné použitie inhibítorov ACE alebo antagonistov receptorov angiotenzínu, protizápalových liečiv a tiazidových diuretík

Súbežné používanie liekov inhibujúcich ACE (ACE inhibítor alebo antagonista angiotenzínových receptorov), protizápalových liekov (NSAID alebo inhibítor COX-2) a tiazidových diuretík zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek.

Toto platí aj pre lieky s fixnou kombináciou, ktoré obsahujú viac ako jednu z týchto skupín liečiv.

Kombinované užívanie týchto liekov si vyžaduje zvýšené monitorovanie sérového kreatinínu, najmä na začiatku ich podávania.

Kombinácia liekov z týchto troch skupín sa má používať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov alebo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Starší pacienti

U starších pacientov, ktorí potrebujú liečbu paracetamolom, nie je potrebná úprava dávkovania. Pri použití ibuprofenu je však potrebná opatnosť, pretože ho nemajú užívať dospelí starší ako 65 rokov bez zváženia komorbidít a súbežne užívaných liekov kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov, najmä zlyhania srdca, gastrointestinálnych vredov a poruchy funkcie obličiek.

Hematologické účinky

Zriedka boli hlásené krvné dyskrázie. U pacientov s dlhodobou liečbou ibuprofenom sa majú pravidelne robiť hematologické vyšetrenia.

Poruchy koagulácie

Podobne ako iné NSAID, aj ibuprofén môže inhibovať agregáciu krvných doštičiek. Bolo preukázané, že u zdravých osôb ibuprofén predlžuje dobu krvácania (ale v rámci normálnych hodnôt). Z dôvodu možného zhoršenia tohto účinku na predĺženie krvácania u pacientov s preukázanými hemostatickými poruchami sa majú lieky obsahujúce ibuprofén používať s opatnosťou u pacientov s primárnymi koagulačnými poruchami a u pacientov liečených antikoagulanciami.

Gastrointestinálne príhody

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), a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou možnou dávkou.

Kombinovaná liečba s ochrannými látkami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy) sa má zvážiť u týchto pacientov, ako aj u pacientov, ktorí potrebujú súbežné užívanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5). Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne príznaky (hlavne gastrointestinálne krvácanie), najmä v počiatočných štádiách liečby.

U pacientov, ktorí užívajú súbežné lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko vredov alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo protidoštičkové lieky ako kyselina acetylsalicylová, je potrebná opatnosť (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na zložku ibuprofén sa má Combogesic podávať s opatnosťou pacientom s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), ako aj pacientom s porfýriou.

U starších pacientov dochádza k zvýšenej frekvencii nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Ak sa objavia akékoľvek príznaky gastrointestinálneho krvácania alebo ulcerácie, liečba týmto liekom má byť ukončená.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo cieвна mozgová príhoda). Celkovo epidemiologické štúdie nenaznačujú, že nízke dávky ibuprofenu (napr. $\leq 1\,200$ mg/deň) sú spojené so zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod.

Pri maximálnych denných dávkach, ktoré zahŕňajú ibuprofén v dávke 1 200 mg, sú riziká považované za minimálne. Odporúčaná maximálna denná dávka s použitím tohto lieku je 900 mg ibuprofenu (Európska agentúra pre lieky dospela po prehodnotení dostupných údajov k záveru o pozitívnom pomere prínosu a rizika neselektívnych NSAID, október 2006).

Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením alebo kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môžu byť tiež vystavení vyššiemu riziku. Na minimalizovanie potenciálneho rizika nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí u pacientov užívajúcich NSAID, najmä u tých s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, sa má použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšieho času.

Pacienti s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom, kongestívnym srdcovým zlyhávaním (NYHA II-III), potvrdenou ischemickou chorobou srdca, periférnym artériovým ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofénom len po starostlivom zvážení a je potrebné vyhnúť sa vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Starostlivé zváženie má byť vykonané aj pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych udalostí (napr. vysoký krvný tlak, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), najmä ak sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

Boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu u pacientov liečených ibuprofénom (ako soľ s lyzínom). Kounisov syndróm je definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych tepien, ktoré môže viesť k infarktu myokardu.

Hypertenzia

NSAID môžu viesť k vzniku novej hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie a u pacientov užívajúcich antihypertenzíva s NSAID môže dôjsť k zhoršeniu antihypertenznej odpovede. Pri predpisovaní NSAID pacientom s hypertenziou sa odporúča opatrnosť. Na začiatku liečby NSAID je potrebné starostlivo sledovať krvný tlak a následne 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 opatrnosť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR), vrátane exfoliatívnej dermatitídy, multifornného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS syndróm) a akútnej generalizovanej exantematózne pustulózy (AGEP), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo smrteľné, boli hlásené v súvislosti s používaním ibuprofenu (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa vyskytla počas prvého mesiaca.

Ak sa objavia prejavy alebo príznaky naznačujúce tieto reakcie, ibuprofén sa má okamžite vysadiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa potreby).

Diagnostikovaná astma

Lieky obsahujúce ibuprofén sa nemajú podávať pacientom s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú a majú sa používať s opatrnosťou u pacientov s diagnostikovanou astmou.

Oftalmologické účinky

V súvislosti s užívaním NSAID boli pozorované nežiaduce oftalmologické účinky, preto pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi ibuprofén objavia poruchy videnia, majú podstúpiť oftalmologické vyšetrenie vrátane vyšetrenia centrálného zorného poľa.

Aseptická meningitída

Zriedkavo bola pri liekoch obsahujúcich ibuprofén hlásená aseptická meningitída, obvykle, ale nie vždy u pacientov so systémovým lupus 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 interferencie laboratórneho výsledku, ako je opísané 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. Toto sa pozorovalo pri bakteriálnej komunitnej pneumónii a bakteriálnych komplikáciách varicelly. Pokiaľ je Combogesic podávaný na zníženie horúčky alebo úľavu od bolesti v súvislosti s infekciou, odporúča sa priebeh infekcie sledovať. V podmienkach mimo nemocnice má pacient konzultovať so svojím lekárom prípadné pretrvávajúce, či zhoršujúce sa príznaky.

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High Anion Gap Metabolic Acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej 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 pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité prerušenie liečby paracetamolom a starostlivé monitorovanie pacienta. Meranie hladiny 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Pomocné látky

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

Tento liek obsahuje sacharózu: pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú tento liek užívať.

Combogesic 500 mg/150 mg obsahuje 1 542,0 mg sacharózy v 1 vrecku.
Combogesic 1 000 mg/300 mg obsahuje 3 084,0 mg sacharózy v 1 vrecku.
Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Combogesic 500 mg/150 mg: Tento liek obsahuje 62,5 mg aspartámu v 1 vrecku, čo zodpovedá 0,0625 g/2,5 g vrecko.

Combogesic 1 000 mg/300 mg: Tento liek obsahuje 125,0 mg aspartámu v 1 vrecku, čo zodpovedá 0,125 g/5 g vrecko.

Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Môže byť škodlivý u pacientov s fenylketonúriou (*PhenylKetonUria*, PKU), zriedkavá genetická porucha, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože telo ju nevie správne odstrániť.

4.5 Interakcie s inými liekmi a iné formy interakcie

Súbežné užívanie tohto lieku s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, ibuprofén, kyselinu acetylsalicylovú v dávkach vyšších ako 75 mg denne, salicyláty alebo s akýmkoľvek inými protizápalovými liekmi (NSAID) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Boli zaznamenané nasledujúce interakcie paracetamolu s inými liekmi:

- antikoagulanciá (napr. 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.
- kolestýramín znižuje absorpciu paracetamolu, ak sa podá do 1 hodiny od podania paracetamolu
- u pacientov, ktorí užívajú izoniazid samotný alebo s inými liekmi na tuberkulózu, ako je rifampicín, bola hlásená závažná hepatotoxicita pri terapeutických dávkach alebo pri miernom 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 podávanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Boli zaznamenané nasledujúce interakcie ibuprofenu s inými liekmi:

- antihypertenzíva (ACE inhibítory, betablokátory a antagonisty angiotenzínu II) a diuretiká: NSAID môžu znižovať účinok týchto liekov. U niektorých pacientov s oslabenou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie ACE inhibítora, betablokátora alebo antagonistu angiotenzínu II spolu s látkami, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť dostatočne hydratovaní a po začatí súbežnej liečby a následne pravidelne počas nej je potrebné zvážiť sledovanie funkcie obličiek. Diuretiká môžu zvyšovať riziko nefrotoxicity NSAID.
- súbežné podávanie ibuprofenu a draslík šetriacich diuretík môže viesť k hyperkaliémii (odporúča sa kontrola hladiny draslíka v sére)

- antiagreganciá a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) - zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4)
- antikoagulanciá vrátane warfarínu - ibuprofén narúša stabilitu INR a môže zvýšiť riziko závažného krvácania a niekedy aj 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
- ibuprofén môže znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov, betablokátorov a diuretík a môže spôsobiť natriurézu a hyperkaliémiu u pacientov užívajúcich tieto lieky
- ibuprofén znižuje klírens metotrexátu
- ibuprofén môže zvýšiť plazmatické hladiny srdcových glykozidov
- ibuprofén môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania, najmä ak sa užíva spolu s kortikosteroidmi
- ibuprofén môže predĺžiť čas krvácania u pacientov liečených zidovudínom
- ibuprofén môže interagovať aj s probenecidom, antidiabetikami a fenytoínom
- ibuprofén môže tiež interagovať s takrolimom, cyklosporínom, deriváty sulfonfylmočoviny, chinolónovými antibiotikami a inhibítormi CYP2C9 (napr. vorikonazol, flukonazol)
- cyklosporín: zvýšené riziko nefrotoxicity
- chinolónové antibiotiká: u pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku kŕčov
- deriváty sulfonfylmočoviny: klinické štúdie preukázali interakcie medzi NSAID a antidiabetikami (derivátmi sulfonfylmočoviny). Zriedkavo boli hlásené prípady hypoglykémie u pacientov so súbežným podaním sulfonfylmočoviny a ibuprofenu. Pri súbežnom užívaní sa ako preventívne opatrenie odporúča kontrola hladiny glukózy v krvi.
- takrolimus: možné zvýšené riziko nefrotoxicity pri podávaní NSAID spolu s takrolimom

Kyselina acetylsalicylová

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

Používanie nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča. Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sa podávajú súbežne. Hoci existujú neistoty týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Nepredpokladá sa žiadny klinicky významný účinok pri občasnom použití ibuprofenu (pozri časť 5.1).

Účinky na laboratórne testy

Paracetamol môže interferovať s testami na stanovenie kyseliny močovej v sére s použitím kyseliny fosfowolfrámovej a testami na stanovenie krvného cukru pomocou glukóza-oxidázy-peroxidázy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím tohto lieku u ľudí počas tehotenstva. Kvôli zložke ibuprofén je Combogesic kontraindikovaný počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri nižšie).

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.

Okrem toho boli u zvierat, ktorým bol podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, hlásené zvýšené incidencie rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie Combogesicu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Tento stav sa môže objaviť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilný po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, pričom väčšina z nich sa upravila po ukončení liečby. Preto sa Combogesic počas prvého a druhého trimestra tehotenstva nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Combogesic užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť, alebo ktorá je v prvom či druhom trimestri tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a trvanie liečby čo najkratšie. Po expozícii Combogesicu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť prenatálne 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* nepreukázali jednoznačné výsledky.

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 u dojčiat.

Na základe vyššie uvedených dôkazov nie je nutné prerušiť dojčenie počas krátkodobej liečby odporúčanou dávkou tohto lieku.

Fertilita

Používanie tohto lieku môže zhoršiť ženskú plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s počatím alebo ktoré podstupujú vyšetrenia zamerané na neplodnosť, sa má zvážiť vysadenie lieku.

Existujú dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy/prostaglandínov, môžu ovplyvňovať ovuláciu a tým zhoršiť ženskú plodnosť. Tento účinok je po vysadení lieku reverzibilný.

4.7 Ovplyvnenie 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, nemá viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s paracetamolom 500 mg/ibuprofénom 150 mg filmom obalenými tabletami u dospelých nepreukázali žiadne iné nežiaduce účinky okrem účinkov preukázaných pre samotný paracetamol alebo samotný ibuprofén.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie:

1. Veľmi časté ($\geq 1/10$)
2. Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
3. Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
4. Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
5. Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
6. Neznáme (z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé: Zhoršenie zápalov súvisiacich s infekciou (napr. rozvoj nekrotizujúcej fasciitídy) v súvislosti s NSAID
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: Zníženie hemoglobínu a hematokritu. Epizódy krvácania (napr. epistaxa, menoragia) 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: Iné alergické reakcie, sérová choroba, systémový lupus erythematosus, Henochova-Schönleinova purpura Veľmi zriedkavé: Reakcie z precitlivosti vrátane kožnej vyrážky a skríženej citlivosti so sympatomimetikami Neznáme: Anafylaktický šok
Poruchy metabolizmu a výživy	Menej časté: Gynekomastia, hypoglykemická reakcia Veľmi zriedkavé: Medzi metabolické nežiaduce účinky patrí hypokaliémia Neznáme: Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou
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: Vyskytla sa amblyopia (rozmazané a/alebo zhoršené videnie, skotómy a/alebo zmeny farebného videnia), ale zvyčajne sa po ukončení liečby upraví. Každý pacient s ťažkosťami so zrakom má podstúpiť oftalmologické vyšetrenie, ktoré zahŕňa vyšetrenie centrálného zorného poľa.
Poruchy ucha a labyrintu	Časté: Tinitus (pre lieky obsahujúce ibuprofén) Veľmi zriedkavé: Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: Edémy, zadržiavanie tekutín; zadržiavanie tekutín zvyčajne rýchlo ustúpi po vysadení lieku. Veľmi zriedkavé: Palpitácie, tachykardia, arytmia a ďalšie srdcové dysrhythmie, hypertenzia a zlyhávanie srdca Neznáme: Kounisov syndróm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: Hustý sekrét v dýchacích cestách. Veľmi zriedkavé: Respiračná reaktivita vrátane astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmu a dýchavičnosti
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea, žalúdočné ťažkosti a vracanie Menej časté: Plynatosť a zápcha, peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, so symptómami melény a hematemézy, ktoré môžu byť niekedy fatálne, najmä u starších pacientov. Ulcerózna stomatitída a exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby. Menej často bola hlásená gastritída a pankreatitída. Veľmi zriedkavé: Ezofagitída, tvorba črevných membranóznych striktúr

Poruchy pečene a žľových ciest	Veľmi zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, hepatitída a žltáčka. Pri predávkovaní môže paracetamol spôsobiť akútne zlyhanie pečene, zlyhanie pečene, nekrózu pečene a poškodenie pečene.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: Vyrážka (vrátane makulopapulárneho typu), svrbenie Zriedkavé: Urtikária, hyperhidróza Veľmi zriedkavé: Alopécia, hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií, ako je exfoliatívna dermatitída a bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Neznáme: Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP).
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: Retencia moču Veľmi zriedkavé: Sterilná pyúria (zakalený moč). Nefrotoxická v rôznych formách vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho a chronického zlyhania obličiek. Nežiaduce renálne účinky sa najčastejšie pozorujú po predávkovaní, pri chronickom zneužívaní (často pri súbežnom užívaní viacerých analgetík) alebo v súvislosti s hepatotoxicitou spôsobenou paracetamolom. Akútna tubulárna nekróza sa zvyčajne vyskytuje v spojení so zlyhaním pečene, ale v zriedkavých prípadoch sa pozorovala aj ako samostatný nálež. Chronické užívanie paracetamolu sa taktiež spája s možným zvýšením rizika vzniku karcinómu z renálnych buniek.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé: Únava a malátnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	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 aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

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

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

Symptómy

Paracetamol

Po predávkovaní paracetamolom môže dôjsť k poškodeniu pečene a dokonca k jej zlyhaniu, najmä u starších pacientov, malých detí, v prípade zlyhávania pečene alebo obličiek, pri chronickom alkoholizme, chronickej podvýžive, užívaní enzymatických induktorov alebo u dospelých s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg. Počas prvých 24 hodín príznaky predávkovania paracetamolom sú bledosť, nauzea, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po požití. Koncentrácia paracetamolu v plazme sa má stanoviť 4 hodiny alebo neskôr po požití (skoršie hodnoty nie sú spoľahlivé). 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 ťažkého 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 požití).

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

Ibuprofén

Medzi príznaky patrí nauzea, bolesť brucha a vracanie, závraty, konvulzie a zriedka strata vedomia. Klinické prejavy predávkovania ibuprofénom, ktoré môžu byť následkom, sú útlm centrálného nervového systému a respiračného systému.

Pri závažnej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze.

Dlhodobé užívanie vo vyšších ako odporúčaných dávkach alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii.

Liečba

Paracetamol

Pri liečbe predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba, a to aj v prípade, že nie sú žiadne zjavné príznaky, kvôli riziku poškodenia pečene, ktoré sa prejaví po niekoľkých hodinách alebo dokonca dňoch. Liečba sa odporúča bezodkladne u každého pacienta, ktorý požil viac ako 7,5 g paracetamolu v priebehu predchádzajúcich 4 hodín.

Urgentný 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) sa má začať čo najskôr, pokiaľ 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. Predtým sa predpokladalo, že začatie liečby viac ako 15 hodín po predávkovaní nie je prospešné a môže zvýšiť 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 sa môžu dosiahnuť aj po 15 hodinách. Okrem toho sa ukázalo, že intravenózne podanie 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 má byť upravený.
- Symptomatická liečba.

Ibuprofén

Liečba má byť symptomatická a podporná, vrátane zabezpečenia priechodnosti dýchacích ciest a monitorovania srdcovej činnosti a životných funkcií až do stabilizácie stavu. Gastrická laváž sa odporúča len do 60 minút po požití život ohrozujúcej dávky. Keďže liek je kyslý a vylučuje sa močom, teoreticky môže byť prospešné podanie alkalických látok a vyvolanie diurézy. Okrem podporných opatrení môže podanie perorálneho aktívneho uhlia pomôcť znížiť absorpciu a reabsorpciu ibuprofenu z vreciek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká, iné analgetiká a antipyretiká, ATC kód: N02BE51

Mechanizmus účinku

Hoci presné miesto a mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie sú jasne definované, predpokladá sa, že vyvoláva analgéziu zvýšením prahu bolesti. Potenciálny mechanizmus môže zahŕňať inhibíciu dráhy oxidu dusnatého sprostredkovanú rôznymi neurotransmiterovými receptormi 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 pri užití jednorazových dávok 400 mg ibuprofenu počas 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní dávky 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 na klinickú situáciu, 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).

Presný mechanizmus účinku ibuprofenu sa považuje za výsledok periférnej inhibície cyklooxygenáz a následnej inhibície syntézy prostaglandínov.

Klinické štúdie

U dospelých boli vykonané randomizované, dvojito zaslepené štúdie s tabletovou liekovou formou kombinovaného lieku, pričom sa použil model akútnej pooperačnej bolesti po stomatologických zákrokoch. Klinická štúdia preukázala, že pri podaní v ekvivalentných dávkach je prášok na perorálny roztok bioekvivalentný s porovnateľnými dávkami fixnej kombinácie vo forme filmom obalených tabliet z hľadiska rýchlosti a rozsahu absorpcie (AUC). Štúdie ukázali, že:

- Počas 48 hodín mal kombinovaný liek paracetamol/ibuprofén 500 mg/150 mg vo forme filmom obalenej tablety rýchlejší nástup účinku ako ktorákoľvek z jeho dvoch účinných látok samostatne a poskytoval lepšiu analgéziu ako rovnaká denná dávka paracetamolu ($p = 0,007$ v pokoji, $p = 0,006$ pri aktivite) aj ibuprofenu ($p = 0,003$ v pokoji, $p = 0,007$ pri aktivite).
- Všetky tri hodnotené dávky (polovica tablety, jedna tableta alebo dve tablety) boli účinnejšie ako placebo ($p = 0,004 - 0,002$) a najvyššia dávka [dve tablety] mala najvyššiu mieru odpovede (50 %), najnižšie maximálne skóre bolesti podľa VAS, najdlhší čas do podania záchrannnej liečby a najnižšie percento pacientov, ktorí potrebovali záchrannú liečbu. Všetky tieto ukazovatele sa štatisticky významne líšili od placeba ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

V klinických skúšaní porovnávajúcich absorpciu po podaní vo forme horúceho nápoja vo vrecku s ekvivalentnou fixnou kombináciou vo forme tabliet sa v prípade horúceho nápoja vo vrecku preukázala vyššia maximálna plazmatická koncentrácia paracetamolu a ibuprofenu pri užití nalačno. Celková expozícia oboj liečivám je bioekvivalentná s tabletovou formou.

Rýchlosť a rozsah absorpcie paracetamolu aj ibuprofenu z kombinovaného lieku sú po podaní s jedlom mierne oneskorené.

Distribúcia

Rovnako ako akýkoľvek iný liek obsahujúci paracetamol, aj tento sa distribuuje do väčšiny telesných tkanív.

Ibuprofén sa vo veľkej miere (90 – 99 %) viaže na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Paracetamol sa extenzívne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom, najmä vo forme neaktívnych glukuronidových a sulfátových konjugátov. Menej ako 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme.

Metabolity paracetamolu zahŕňajú minoritný hydroxylovaný medziprodukt, ktorý má hepatotoxickú aktivitu. Tento aktívny medziprodukt je detoxikovaný konjugáciou s glutatiónom, môže sa však hromadiť po predávkovaní paracetamolom a ak sa nelieči, môže spôsobiť vážne až ireverzibilné poškodenie pečene.

V porovnaní s dospelými sa paracetamol u predčasne narodených detí, novorodencov a malých detí metabolizuje odlišne, pričom prevláda 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 s metabolickými dráhami.

V inej klinickej štúdii bol účinok ibuprofenu na oxidačný metabolizmus paracetamolu hodnotený u zdravých dobrovoľníkov nalačno. Výsledky štúdie naznačili, že ibuprofén nemení množstvo paracetamolu, ktoré prechádza oxidačným metabolizmom, pretože množstvo paracetamolu a jeho metabolitov (glutatión-, merkapturát-, cysteín-, glukuronid- a sulfát-paracetamol) bolo podobné, keď sa podával paracetamol samostatne alebo pri súbežnom podávaní s ibuprofenom (ako fixná kombinácia Combogesic). Táto štúdia vylučuje akékoľvek ďalšie hepatálne riziká vyplývajúce z hepatotoxického metabolitu NAPQI z paracetamolu, ak sa podáva s ibuprofenom.

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

Toxikologický bezpečnostný profil ibuprofenu a paracetamolu bol stanovený v štúdiách na zvieratách.

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 k inhibícii ovulácie u králikov, ako aj k narušeniu implantácie u rôznych živočíšnych druhov (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentou. Pri dávkach toxických pre matku sa pozoroval zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

Paracetamol

Paracetamol v hepatotoxických dávkach vykazoval u myší a potkanov genotoxický a karcinogénny potenciál (nádory pečene a močového mechúra). Predpokladá sa však, že táto genotoxická a karcinogénna aktivita je spojená so zmenami v metabolizme paracetamolu pri 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. Nie sú k dispozícii žiadne nové relevantné predklinické údaje, ktoré by dopĺňali údaje už uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

aspartám (E 951)
extrakt z kurkumy 95 %
citrónová aróma
citrát sodný
sacharóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Combogesic prášok na perorálny roztok sa dodáva v tepelne uzavretých vreckách zložených z dvoch viacvrstvových fólií, balených v škatuliach obsahujúcich:

Combogesic 500 mg/150 mg: 10, 16 alebo 20 vreciek.

Combogesic 1 000 mg/300 mg: 10 vreciek.

Primárny obal pozostáva z vreciek (papier, hliník, polyetylén).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

Combogesic prášok na perorálny roztok vo vrecku sa má užiť po rozpustení obsahu vrecka v pohári horúcej vody. Po rozpustení vznikne žltý roztok.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Combogesic 500 mg/150 mg prášok na perorálny roztok vo vrecku: 07/0017/26-S

Combogesic 1 000 mg/300 mg prášok na perorálny roztok vo vrecku: 07/0018/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026