

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Combogesic 500 mg/150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu.

Pomocná látka so známym účinkom: 3,81 mg monohydrátu laktózy

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela tableta v tvare kapsuly s dĺžkou 19 mm s deliacou ryhou na jednej strane a hladká na druhej strane.

Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na dočasné zmiernenie bolesti spojenej s: bolesťou hlavy, migrénou, bolesťou chrbta, bolesťou počas menštruácie, bolesťou zubov, bolesťou svalov, prechladnutím a s príznakmi chrípky, bolesťou hrdla a s horúčkou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na perorálne použitie a len na krátku dobu používania. Pacient sa má obrátiť na lekára, ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak je liek potrebné užívať viac ako 3 dni.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí

Zvyčajné dávkovanie je jedna až dve tablety každých šesť hodín, podľa potreby, maximálne šesť tabliet za 24 hodín.

Deti mladšie ako 18 rokov

Tento liek sa neodporúča u detí mladších ako 18 rokov.

Starší

U starších pacientov sa nevyžaduje špeciálna úprava dávkovania (pozri časť 4.4). Starší ľudia sú vystavení zvýšenému riziku závažných následkov nežiaducich reakcií. Ak sa liečba NSAID považuje

za nevyhnutnú, užívať sa má najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej doby. Počas liečby NSAID je potrebné pacienta pravidelne sledovať na gastrointestinálne krvácanie.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek/pečene

Nevyžaduje sa špeciálna úprava dávkovania (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Tento liek sa odporúča užívať s jedlom alebo ihneď po jedle spolu s plným pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný na používanie:

- u pacientov so známou hypersenzitívnou reakciou na paracetamol, ibuprofén, iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s aktívnym alkoholizmom ako s chronickým nadmerným požívaním alkoholu, takýto pacienti môžu byť náchylnejší k hepatotoxicite (kvôli paracetamolovej zložke)
- u pacientov, ktorí mali astmu, žihľavku alebo reakcie alergického typu po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID
- u pacientov s aktívnym gastrointestinálnym krvácaním alebo peptickým vredom alebo u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo peptického vredu
- u pacientov so závažným srdcovým zlyhaním (trieda IV NYHA), zlyhaním pečene alebo zlyhaním obličiek (pozri časť 4.4)
- u pacientov s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním
- u pacientov s poruchami tvorby krvi
- počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.6).

Tento liek sa nesmie používať s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, ibuprofén, kyselinu acetylsalicylovú, salicyláty alebo s inými antiflogistikami, pokiaľ to nenariadil lekár (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Používanie paracetamolu pri vyšších ako odporúčaných dávkach môže viesť k hepatotoxicite a dokonca aj zlyhaniu pečene a smrti. Tiež u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo ochorením pečene v anamnéze, alebo ktorí dlhodobo užívajú ibuprofén alebo sa liečia paracetamolom sa má v pravidelných intervaloch monitorovať funkcia pečene, nakoľko bolo hlásené, že ibuprofén má mierny a prechodný účinok na pečeňové enzýmy.

S ibuprofénom ako s inými NSAID boli, aj keď vzácne, hlásené závažné hepatálne reakcie, vrátane žltacky a prípady smrteľnej hepatitídy. Ak pretrvávajú abnormálne pečeňové testy alebo sa zhoršujú alebo ak sa klinické prejavy a príznaky súvisiace s ochorením pečene rozvíjajú alebo ak dôjde k systémovej manifestácii (napr. eozinofília, vyrážka, atď.) liečba ibuprofénom sa má ukončiť. Pri oboch liečivách bolo hlásené, že spôsobili hepatotoxicitu a dokonca aj zlyhanie pečene, najmä paracetamol.

Pacienti, ktorí pravidelne konzumujú alkohol vo viac ako odporúčanom množstve nemajú tento liek užívať.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s chronickým ochorením obličiek môže byť paracetamol použitý bez úpravy dávkovania. U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek je minimálne riziko toxicity paracetamolu. Pre ibuprofénovú zložku tohto lieku je však pri začatí liečby ibuprofénom u pacientov s dehydratáciou potrebná opatrnosť. Dva hlavné metabolity ibuprofénu sú vylučované hlavne močom a zhoršenie funkcie obličiek môže viesť k ich akumulácii. Význam tohto zistenia nie je známy.

S NSAID boli hlásené prípady nefrotoxicity v rôznych formách: intersticiálna nefritída, nefritický syndróm a zlyhanie obličiek. Porucha funkcie obličiek spôsobená ibuprofénom je zvyčajne reverzibilná. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo poruchou funkcie pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibítory a u starších, pretože používanie

nesteroidových antiflogistík môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. U týchto pacientov má byť dávka čo najnižšia a má sa sledovať funkcia obličiek.

Kombinácia používania ACE inhibítorov alebo antagonistov receptorov angiotenzínu, antiflogistík a tiazidových diuretík

Súčasne používanie ACE inhibujúcich liečiv (ACE-inhibítor alebo antagonista receptora angiotenzínu), antiflogistík (NSAID alebo COX-2 inhibítory) a tiazidových diuretík zvyšuje riziko poškodenia obličiek. To sa vzťahuje aj na fixné kombinácie liekov obsahujúcich liečivo z viac ako jednej skupiny. Kombinované používanie týchto liekov má byť sprevádzané zvýšeným monitorovaním sérového kreatinínu, najmä na začiatku používania kombinácie. Najmä u starších pacientov alebo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek sa má kombinácia liečiv z týchto troch skupín používať s opatnosťou.

Starší pacienti

U starších pacientov, ktorí vyžadujú liečbu paracetamol nie je potrebná úprava dávkovania. Tí, ktorí vyžadujú dlhšiu liečbu ako 10 dní sa majú obrátiť na svojho lekára, aby sledoval ich stav; zníženie odporúčanej dávky však nie je potrebné. Opatnosť je však potrebná vzhľadom na používanie ibuprofenu, nakoľko ho bez ohľadu na komorbidity a súbežne podávané lieky nemajú užívať dospelí starší ako 65 rokov, pre zvýšené riziko nežiaducich účinkov, najmä srdcového zlyhania, gastrointestinálnej ulcerácie a poruchy funkcie obličiek.

Hematologické účinky

Zriedkavo bola hlásená dyskrázia krvi. Pacienti na dlhodobej liečbe s ibuprofénom majú mať pravidelné hematologické sledovanie.

Koagulačné poruchy

Ako u ostatných NSAID, ibuprofén môže inhibovať agregáciu krvných doštičiek. Ukázalo sa, že u zdravých jedincov ibuprofén predlžuje dobu krvácania (ale v normálnom rozsahu). Pretože sa u pacientov s existujúcimi hemostatickými defektmi môže prejaviť nadmerný účinok predĺženého krvácania, lieky obsahujúce ibuprofén sa majú používať s opatnosťou u osôb s defektmi koagulácie vnútorného systému a u tých, ktorí sú na antikoagulačnej liečbe.

Gastrointestinálne udalosti

S NSAID boli popísané vedy v hornej časti gastrointestinálneho traktu, rozsiahle krvácanie alebo perforácia. Riziká sa zvyšujú s dávkou a trvaním liečby a sú častejšie u pacientov starších ako 65 rokov. U niektorých pacientov sa môže vyskytnúť dyspepsia, pálenie záhy, nevoľnosť, bolesti brucha alebo hnačka. Tieto riziká sú minimálne, ak sa tento liek používa v predpísanej dávke po dobu niekoľkých dní.

U pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo vredov sa majú lieky obsahujúce ibuprofén používať s opatnosťou a má sa použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej doby, pretože ich stav sa môže zhoršiť.

Pacientom s anamnézou ochorenia tráviaceho traktu (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), rovnako ako u pacientov s porfýriou a ovčimi kiahňami, sa má tento liek podávať s opatnosťou kvôli ibuprofénovej zložke.

Ak sa preukáže akékoľvek gastrointestinálne krvácanie liečba týmto liekom sa má ukončiť.

Súčasné používanie kyseliny acetylsalicylovej a NSAID tiež zvyšuje riziko závažných gastrointestinálnych nežiaducich udalostí.

Kardiovaskulárne trombotické udalosti

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg denne) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že by nízke dávky

ibuprofenu (napr. 1 200 mg denne) boli spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca (triedy II – III NYHA), diagnostikovaným ischemickým ochorením srdca, ochorením periférnych artérií a cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofenom len po dôkladnom zvážení a nemajú sa používať vysoké dávky (2 400 mg denne).

Pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych udalostí (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie) je potrebné dôsledné zváženie, najmä v prípade, že sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/denne).

Pacienti s kardiovaskulárnym ochorením alebo s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môžu byť tiež vystavení väčšiemu riziku. Na minimalizáciu potenciálne rizika nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí u pacientov užívajúcich NSAID, a to najmä u pacientov s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi sa má použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej novej doby.

Neexistuje žiadny konzistentný dôkaz, že súbežné užívanie kyseliny acetylsalicylovej znižuje možné zvýšené riziko závažných kardiovaskulárnych trombotických udalostí súvisiacich s používaním NSAID.

Hypertenzia

NSAID môže viesť k vzniku novej hypertenzie alebo zhoršeniu preexistujúcej hypertenzie a pacienti, ktorí užívajú antihypertenzíva s NSAID môžu mať zhoršenú antihypertenzívnu odpoveď. U pacientov s hypertenziou sa pri predpisovaní NSAID odporúča opatrnosť. Na začiatku liečby s NSAID a potom v pravidelných intervaloch sa má pozorne sledovať krvný tlak.

Srdcové zlyhanie

U niektorých pacientov užívajúcich NSAID boli pozorované retencia tekutín a edém; preto u pacientov s retenciou tekutín a srdcovým zlyhaním je potrebná opatrnosť.

Závažné kožné reakcie

NSAID môžu veľmi zriedkavo spôsobiť závažné kožné nežiaduce udalosti, ako je exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktoré môžu byť fatálne a môžu sa vyskytnúť bez varovania. Tieto závažné nežiaduce udalosti sú idiosynkratické a sú nezávislé na dávke a dĺžke užívania. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných reakcií a obrátiť sa na svojho lekára pri prvom objavení kožnej vyrážky alebo akýchkoľvek iných prejavoch precitlivenosti.

Pre-existujúca astma

Pacientom s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú sa nemajú podávať lieky s obsahom ibuprofenu, u pacientov s už existujúcou astmou sa majú používať s opatrnosťou.

Oftalmologické účinky

Nežiaduce oftalmologické účinky boli pozorované s NSAID; preto pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi ibuprofén vyvinú poruchy videnia majú podstúpiť oftalmologické vyšetrenie.

Aseptická meningitída

Veľmi zriedkavo bola pri liekoch obsahujúcich ibuprofén hlásená aseptická meningitída, zvyčajne, ale nie vždy u pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE) alebo s poruchami spojivového tkaniva.

Potenciálne interferencie laboratórnych vyšetrení

Pri používaní súčasných analytických systémov, paracetamol neinterferuje s laboratórnymi testami. Existujú však určité metódy, kde existuje možnosť laboratórnej interferencie, ako je uvedené nižšie:

Skúšky moču

Paracetamol v terapeutických dávkach môže ovplyvniť stanovenie kyseliny 5-hydroxyindolactovej (5HIAA), čo spôsobuje falošne pozitívne výsledky. Falošné stanovenie možno eliminovať tým, že sa paracetamol nebude užívať niekoľko hodín pred a počas zberu vzorky moču.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Combogesic 500 mg/150 mg môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčím kiahňami. Ak sa Combogesic 500 mg/150 mg podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

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 a 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 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

Špeciálne opatrenia

Pacientom na dlhodobej liečbe kortikosteroidmi, ktorým sa do liečebného programu pridal ibuprofén, sa má ich liečba radšej ukončovať postupne ako náhle ukončenie, aby sa zabránilo zhoršeniu ochorenia alebo insuficiencii nadobličiek.

Existuje dôkaz, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu u žien spôsobiť poruchu fertility účinkom na ovuláciu. Účinok je reverzibilný po ukončení liečby.

Jedna tableta obsahuje 3,81 mg laktózy, čo zodpovedá 22,86 mg laktózy na maximálnu odporúčanú dennú dávku. Liek sa nemá podávať pacientom so zriedkavými dedičnými poruchami intolerancie galaktózy, nedostatkom laktázy alebo s poruchou absorpcie glukózy a galaktózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Boli zaznamenané nasledovné interakcie paracetamolu s inými liekmi:

- antikoagulanciá (warfarín) - môže sa vyžadovať znížené dávkovanie v prípade ak sa paracetamol a antikoagulanciá používajú dlhšiu dobu
- absorpciu paracetamolu zvyšujú látky, ktoré zvyšujú žalúdočné vyprázdňovanie, napr. metoklopramid
- absorpciu paracetamolu znižujú látky, ktoré znižujú vyprázdňovanie žalúdka, napr. propantelín, antidepresíva s anticholinergickými vlastnosťami a omamné analgetiká
- paracetamol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie chloramfenikolu
- u pacientov užívajúcich iné potenciálne hepatotoxické liečivá alebo liečivá, ktoré indukujú pečeňové mikrozomálne enzýmy, ako alkohol a antikonvulzíva môže byť riziko toxicity paracetamolu zvýšené
- vylučovanie paracetamolu môže byť ovplyvnené a plazmatické koncentrácie zmenené, ak sa podáva s probenecidom
- kolestýramín znižuje vstrebávanie paracetamolu, ak sa podá do 1 hodiny po paracetamole
- u pacientov liečených izoniazidom samostatne alebo s inými liekmi na tuberkulózu bola pri terapeutických dávkach alebo miernom predávkovaní paracetamolom hlásená ťažká pečeňová toxicita
- u pacientov, ktorí užívali zidovudín a kotrimoxazol došlo po užití paracetamolu k závažnej hepatotoxicite.

- pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, 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 nasledovné interakcie ibuprofenu s inými liekmi:

- antikoagulanciá, vrátane warfarínu - ibuprofén narušuje stabilitu INR a môže zvýšiť riziko závažného krvácania a niekedy fatálneho krvácania, a to najmä z gastrointestinálneho traktu. U pacientov, ktorí užívali warfarín sa má ibuprofén používať iba ak je to absolútne nevyhnutné a musia byť starostlivo sledovaní.
- ibuprofén môže znižovať renálny klírens a zvýšiť plazmatické koncentrácie lítia
- u pacientov, ktorí užívajú ACE inhibítory, beta-blokátory a diuretiká ibuprofén môže znížiť antihypertenzný účinok a môže spôsobiť natriuréziu a hyperkaliémiu
- ibuprofén znižuje klírens metotrexátu
- ibuprofén môže zvýšiť plazmatické hladiny srdcových glykozidov
- ibuprofén môže zvýšiť riziko krvácania do gastrointestinálneho traktu, najmä ak sa užíva spolu s kortikosteroidmi
- u pacientov liečených zidovudínom môže ibuprofén predĺžiť čas krvácania
- ibuprofén môže tiež interagovať s probenecidom, antidiabetikami a fenytoín
- ibuprofén sa môže vzájomne ovplyvňovať aj s takrolimom, cyklosporínom, derivátom sulfonylmočoviny a chinolónovými antimikrobiálnymi liečivami.

Kyselina acetylsalicylová

Súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich udalostí.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súčasnom dávkovaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).

Tento liek môže ovplyvňovať účinok niektorých liekov. Medzi ne patria:

- warfarín, liek používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín
- lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov
- chloramfenikol, antibiotikum používané na liečbu ušných a očných infekcií
- probenecid, liek používaný na liečbu dny
- zidovudín, liek používaný na liečbu HIV (vírus, ktorý spôsobuje AIDS)
- lieky používané na liečbu tuberkulózy ako izoniazid
- kyselina acetylsalicylová, salicyláty alebo iné NSAID
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových ochorení
- diuretiká, tiež nazývané tablety na odvodnenie
- lítium, liek používaný na liečbu niektorých typov depresie
- metotrexát, liek používaný na liečbu artritídy a niektorých typov rakoviny
- kortikosteroidy, ako je prednizón, kortizón.

Vyššie uvedené lieky môžu byť ovplyvnené týmto liekom alebo môžu ovplyvniť účinok tohto lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistuje žiadna skúsenosť s používaním tohto lieku u ľudí počas gravidity. V súvislosti s podávaním NSAID u žien boli hlásené vrodené abnormality, avšak nežiaduce účinky po užívaní paracetamolu v tehotenstve neboli preukázané.

Pre ibuprofén

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lieku Combogesic spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto nemá Combogesic podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Combogesic užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, dávka má byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Po expozícii liekom Combogesic počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom Combogesic 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 vedúcim k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

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

Pre paracetamol

Veľké množstvo údajov od tehotných žien užívajúcich paracetamol nepoukazuje na malformačnú ani fetoneonatólnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol je možné používať počas tehotenstva, má sa však používať v najnižšej účinnej dávke počas najkratšej novej doby a v najnižšej novej frekvencii dávkovania.

Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale v klinicky nevýznamnom množstve a z dostupných publikovaných údajoch dojčenie nie je kontraindikované.

Ibuprofén a jeho metabolity môžu vo veľmi malých množstvách prechádzať do materského mlieka.

Nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá.

Vo svetle vyššie uvedených dôkazov, nie je nutné prerušiť dojčenie, pre krátkodobú liečbu s odporúčanou dávkou tohto lieku.

Fertilita

Použitie lieku môže zhoršiť ženskú plodnosť a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť.

U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo sú vyšetované pre neplodnosť, treba vziať do úvahy ukončenie liečby s týmto liekom.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s liekom Combogesic nenaznačujú žiadne iné nežiaduce účinky ako tie, ktoré sú pre samostatný ibuprofén alebo samostatný paracetamol.

Nežiaduce reakcie sú rozdelené podľa frekvencie výskytu s použitím nasledovnej konvencie:

1. Veľmi časté ($\geq 1/10$);
2. Časté ($\geq 1/100$, $<1/10$);
3. Menej časté ($\geq 1/1000$, $<1/100$);
4. Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$, $<1/1000$);
5. Veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$)

6. Neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: Zníženie hemoglobínu a hematokritu. Aj keď príčinný vzťah nebol stanovený, počas liečby s liekom boli hlásené epizódy krvácania (napr. epistaxa, menorágia). Veľmi zriedkavé: Po užití paracetamolu boli hlásené poruchy krvotvorby (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopénia a trombocytopénia s alebo bez purpury), ale neboli nevyhnutne v príčinnej súvislosti s liečivom.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: Opuchy, zadržiavanie tekutín; retencia tekutín všeobecne ustúpia rýchlo po ukončení podávania lieku. Veľmi zriedkavé: Boli hlásené palpitácie; tachykardia; arytmia a iné srdcové arytmie. V súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé: Vertigo. Časté: Tinitus (pre lieky obsahujúce ibuprofén)
Poruchy oka	Menej časté: Vyskytla sa amblyopia (rozmazané a alebo sa zhoršené videnie, skotóm a/alebo zmeny farebného videnia), ale zvyčajne reverzibilná po ukončení liečby. Každý pacient s očnými ťažkosťami má podstúpiť oftalmologické vyšetrenie, ktoré zahŕňa centrálnu oblasť videnia.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti a vracanie. Menej časté: Nadúvanie a zápcha, peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, s príznakmi melény, vracanie krvi niekedy fatálne, najmä u starších pacientov. Po podaní sa hlásili ulcerózna stomatitída a exacerbačné ulceróznej kolitídy a Crohnova choroba. Menej často bola pozorovaná gastritída a bola hlásená pankreatitída.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé: únava a malátnosť.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé: Abnormálna funkcia pečene, hepatitída a žltacka. Predávkovanie paracetamolom môže spôsobiť akútne zlyhanie pečene, zlyhanie pečene, pečeňovú nekrózu a poškodenie pečene.
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé: So sympatomimetikami boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane kožnej vyrážky a skríženej citlivosti. Menej časté: Boli hlásené iné alergické reakcie, ale kauzálny vzťah nebol stanovený: sérová choroba, syndróm lupus erythematosus, Henochova-Schönleinova vaskulitída, angioedém.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté: Zvýšenie alanínaminotransferázy, zvýšenie gamaglutamyltransferázy a abnormálne pečeňové testy s paracetamolom. Zvýšenie kreatinínu v krvi a zvýšenie močoviny v krvi. Menej časté: Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi. Znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek. Veľmi zriedkavé: Parestézia, zápal zrkovitého nervu a somnolencia.

Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé: Metabolické nežiaduce účinky zahŕňali hypokaliémiu. Menej časté: Gynekomastia, hypoglykemické reakcie. Neznáme: Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou
Poruchy nervového systému	Časté: Závraty, bolesti hlavy, nervozita. Menej časté: Depresia, nespavosť, zmätenosť, emočná labilita, ospalosť, aseptická meningitída s horúčkou a kóma. Zriedkavé: Parestézia, halucinácie, abnormálne sny. Veľmi zriedkavé: Parestézia, paradoxná stimulácia, zápal zrkovitého nervu, somnolencia, psychomotorické postihnutia, extrapyramídové účinky, tras a krče.
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: Retencia moču. Veľmi zriedkavé: Nefrotoxicita v rôznych formách, vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotický syndróm a akútne a chronické zlyhanie obličiek. Nežiaduce renálne účinky sú najčastejšie pozorované po predávkovaní, po chronickom zneužívaní (často s viacerými analgetikami), alebo v spojení s paracetamolom spôsobenou hepatotoxicitou. Akútna tubulárna nekróza sa zvyčajne vyskytuje v spojení so zlyhaním pečene, ale v zriedkavých prípadoch bola pozorovaná samostatne. Možné zvýšenie rizika renálneho bunkového karcinómu bolo spojené aj s chronickým užívaním paracetamolu. Jedna prípadová kontrolná štúdia s pacientmi v konečnej fáze ochorenia obličiek naznačuje, že dlhodobá spotreba paracetamolu môže významne zvýšiť riziko konečného štádia ochorenia obličiek, najmä u pacientov užívajúcich viac ako 1 000 mg za deň.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: Zahustené sekréty dýchacích ciest. Veľmi zriedkavé: Respiračné reaktivita vrátane: astmy, zhoršenie astmy, bronchospazmus a dýchavičnosť.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: vyrážka (vrátane makulopapulárnej), svrbenie. Veľmi zriedkavé: Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady závažných kožných reakcií, ako sú exfoliatívna dermatóza a bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza. Neznáme: Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS). Akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Klinické štúdie naznačili, že používanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg denne) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (napríklad infarkt myokardu alebo 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

Príznaky

Paracetamol:

Po predávkovaní paracetamolom môže dôjsť k poškodeniu pečene a dokonca aj jej zlyhaniu. V prvých 24 hodinách sú príznaky predávkovania paracetamolom bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechutenstvo a bolesti brucha. Po 12-48 hodinách po požití sa môže prejaviť poškodenie pečene. Môžu sa vyskytnúť abnormality metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene prejsť do encefalopatie, kómy a smrti. Akútne renálne zlyhanie s akútnou tubulárnou nekrozou sa môže vyvinúť pri absencii závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie. U dospelých, ktorí užili 10 g paracetamolu alebo viac je v dôsledku nadmerného množstva toxického metabolitu možné poškodenie pečene.

Ibuprofén

U väčšiny pacientov, ktorí požili klinicky významné množstvo NSAID, sa vyskytne iba nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Možný je aj tinnitus, bolesť hlavy a krvácanie z tráviaceho traktu. Pri závažnejších otravách sa objavuje toxicita v centrálnom nervovom systéme, ktorá sa prejavuje závratmi, ospalosťou, niekedy excitáciou a dezorientáciou alebo kómou. Príležitostne sa u pacientov vyskytnú kŕče. Pri závažných otravách sa môže vyskytnúť hyperkaliémia a metabolická acidóza a môže dôjsť k predĺženiu protrombínového času/INR, pravdepodobne v dôsledku interferencie s pôsobením cirkulujúcich faktorov zrážania krvi. Môže sa vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek, poškodenie pečene, hypotenzia, respiračná depresia a cyanóza. U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

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

Liečba

Paracetamol:

Pri predávkovaní paracetamolom aj keď nie sú žiadne zjavné príznaky, je nevyhnutná promptná liečba a to z dôvodu rizika poškodenia pečene, čo sa prejavuje s oneskorením niekoľkých hodín alebo dokonca niekoľkých dní. U každého pacienta, ktorý v predchádzajúcich 4 hodinách požil 7,5 g paracetamolu alebo viac sa bezodkladne odporúča medikamentózna liečba. Treba zvážiť možnosť výplachu žalúdka. Na zvrátenie poškodenia pečene sa má čo najskôr začať špecifická liečba antidotom, ako je acetylcysteín (intravenózne) alebo metionín (perorálne).

Acetylcysteín je najúčinnjší, keď sa podáva v prvých 8 hodinách po požití nadmernej dávky a účinok sa znižuje postupne medzi 8 a 16 hodinou. Kedysi sa predpokladalo, že začiatková liečba po viac ako 15 hodinách po predávkovaní nemá žiadny prínos a možno by mohla zhoršiť riziko pečenej encefalopatie. Avšak, zistilo sa, že neskoré podanie je bezpečné a štúdie s pacientmi liečenými až 36 hodín po požití naznačujú, že priaznivé výsledky možno očakávať za 15 hodín.

Navyše bolo u pacientov, u ktorých sa už vyvinulo fulminantné zlyhanie pečene preukázané, že podanie intravenózneho acetylcysteínu znižuje morbiditu a mortalitu.

Začiatková dávka 150 mg/kg acetylcysteínu v 200 ml 5 % glukózy sa podáva intravenózne počas 15 minút, nasleduje i.v. 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. Pre deti má byť objem i.v. tekutiny upravený.

Perorálne sa podáva 2,5 g metionínu každé 4 hodiny až do 10 g. Liečba metionínom sa musí začať do 10 hodín po požití paracetamolu; inak bude neúčinná a môže zhoršiť poškodenie pečene.

Evidencia závažných príznakov sa môže prejaviť až 4 alebo 5 dní po predávkovaní a pacienti majú byť po dlhšiu dobu starostlivo monitorovaní.

Ibuprofén:

V prípade akútneho predávkovania je potrebné vyprázdniť žalúdok vyvolaním vracania alebo vypláchnutím, ak uplynula viac ako hodina od požitia len malé množstvo liečiva bude pravdepodobne takto odstránené. Vzhľadom k tomu, že je liečivo kyslej povahy a vylučuje sa močom, je teoreticky výhodné podávať alkalizujúce látky a indukovať diurézu. Okrem podporných opatrení, použitie perorálneho aktívneho uhlia môže pomôcť znížiť absorpciu a reabsorpciu tabliet ibuprofenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Aj keď presné miesto a mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je jasne definované, zdá sa, že indukuje analgéziu zvýšením prahu bolesti. Potenciálny mechanizmus môže zahŕňať inhibíciu oxidu dusnatého cestou sprostredkovanou rôznymi receptormi neurotransmiterov, vrátane receptorov N-metyl-D-aspartátu a substancie P.

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

Experimentálne údaje ukazujú, že ibuprofén môže pri súčasnom dávkovaní môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Niektoré farmakodynamické štúdie preukázali, že pri jednej dávke ibuprofenu 400 mg užitého v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po užití dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxanu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

Presný mechanizmus účinku ibuprofenu je prostredníctvom periférnej inhibície cyklooxygenázy a následnej inhibície syntézy prostaglandínu.

Klinické štúdie

Boli vykonané randomizované dvojito zaslepené štúdie tejto kombinácie použitím modelu akútnej dentálnej bolesti ako post operačná bolesť. Štúdie preukázali, že:

- počas 48 hodín tento liek (Maxigesic = Combogesic) mal rýchlejší nástup účinku ako jeden z jeho dvoch účinných látok a mal lepší analgetický účinok, ako pri rovnakej dennej dávke paracetamol ($p = 0,007$ v pokoji, $p = 0,006$ pri aktivite) a ibuprofén ($p = 0,003$ v pokoji, $p = 0,007$ pri aktivite)

- všetky tri hodnotené dávky (polovica tablety alebo jedna tableta alebo dve tablety) boli účinné v porovnaní s placebom ($p = 0,004-0,002$), a najvyššia dávka [dve tablety] mala najväčšiu mieru odpovede (50 %), najnižšie maximálne VAS skóre bolesti, najdlhší čas záchrannej liečby a najnižšie % pacientov vyžadujúcich záchrannú liečbu. Všetky tieto opatrenia boli významne odlišné od placeba ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Paracetamol aj ibuprofén sa rýchlo vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu, s maximálnou plazmatickou koncentráciou vyskytujúcou sa asi 10 až 60 minút po perorálnom podaní. Rýchlosť a absorpcia paracetamolu a ibuprofenu z kombinovaného lieku je po podaní po jedle mierne oneskorená.

Distribúcia

Ako u každého lieku, ktorý obsahuje paracetamol, paracetamol je distribuovaný do väčšiny telesných tkanív.

Ibuprofén sa silne viaže (90-99 %) na plazmatické bielkoviny.

Metabolizmus

Paracetamol sa metabolizuje extenzívne v pečeni a vylučuje močom, hlavne ako neaktívny glukuronid a sulfátové konjugáty. Menej ako 5 % sa vylučuje v nezmenenej forme. Metabolity paracetamolu zahŕňajú menšiu časť hydroxylovaného medziproduktu, ktorý má hepatotoxický účinok. Tento aktívny medziprodukt je vylučovaný konjugáciou s glutatiónom, však po predávkovaní paracetamolom sa môže hromadiť a ak predávkovanie zostáva neliečené má potenciál spôsobiť vážne a dokonca aj ireverzibilné poškodenie pečene.

U predčasne narodených detí, novorodencov a malých detí sa paracetamol metabolizuje inak v porovnaní s dospelými, najviac dominantný je konjugát sulfátu.

Ibuprofén je extenzívne metabolizovaný na neaktívne zlúčeniny v pečeni, predovšetkým glukuronidáciou.

Metabolické cesty paracetamolu a ibuprofenu sú odlišné, a preto neexistujú žiadne liekové interakcie kde metabolizmus jedného liečiva ovplyvňuje metabolizmus druhého. Formálna štúdia s použitím ľudských pečenných enzýmov skúmala túto možnosť, no nepodarilo sa nájsť prípadné liekové interakcie metabolických ciest.

V inej štúdii, účinok ibuprofenu na oxidatívny metabolizmus paracetamolu bol hodnotený u zdravých dobrovoľníkov nalačno. Výsledky štúdie ukázali, že ibuprofén nemení množstvo paracetamolu podliehajúce oxidačnému metabolizmu, ako aj množstvo paracetamolu a jeho metabolitov (glutatión-, merkapturát-, cysteín-, glukuronid- a paracetamol-sulfát) boli podobné, keď bol paracetamol podávaný samostatne alebo pri súbežnom podávaní s ibuprofénom (ako fixnej kombinácie Maxigesic = Combogesic). Táto štúdia objasnila, že ak je paracetamol je podávaný s ibuprofénom nie sú žiadne pridané pečenné riziká z hepatotoxického metabolitu, NAPQI.

Eliminácia

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

Obaja neaktívne metabolity a malé množstvo nezmeneného ibuprofenu sú rýchlo a úplne vylučované obličkami, 95 % podanej dávky sa vylúči močom počas štyroch hodín po užití. Eliminačný polčas v prípade ibuprofenu je približne 2 hodiny.

Farmakokinetický vzťah

Špecifické štúdie vyhodnotili možné účinky paracetamolu na plazmatický klírens ibuprofenu a naopak nezistili žiadne liekové interakcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický profil bezpečnosti ibuprofenu a paracetamolu je založený na pokusoch na zvieratách. Nie sú k dispozícii žiadne nové predklinické údaje, ktoré sa dajú považovať za relevantné, okrem tých, ktoré už boli spomenuté v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku. Nie sú k dispozícii konvenčné štúdie, v ktorých sa používajú v súčasnosti akceptované normy pre hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukuričný škrob
predželatinovaný kukuričný škrob
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý
opadry biela OY-LS-58900 obsahujúca:
HPMC 2910/Hypromelózu 15cP (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
makrogol/PEG-4000
citrónan sodný (E331)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedno balenie obsahuje 8, 10, 16, 20, 24, 30 a 32 filmom obalených tabliet v blistroch z 250 µm PVC film/hliníková fólia 25 µm.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0381/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. decembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025