

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combogesic 10 mg/ml + 3 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 10 mg paracetamolu a 3 mg ibuprofenu (jako dihydrát sodné soli ibuprofenu).

Pomocné látky se známým účinkem

Sodík 35 mg na 100 ml (0,35 mg/ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý roztok, prakticky prostý viditelných částic, pH 6,3–7,3 a o osmolalitě 285–320 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Combogesic je indikován ke krátkodobé symptomatické léčbě akutní středně silné bolesti u dospělých, kdy je klinicky nezbytný intravenózní způsob podání a/nebo pokud nejsou možné jiné cesty podání.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Určeno k intravenóznímu podání a ke krátkodobému použití po dobu maximálně 2 dnů. Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení symptomů onemocnění. (viz bod 4.4)

Dospělí (o hmotnosti > 50 kg)

Podle potřeby podejte jednu injekční lahvičku (100 ml) přípravku Combogesic jako 15minutovou infuzi každých 6 hodin. Nepřekračujte celkovou denní dávku čtyř lahviček (400 ml), odpovídající 4 000 mg (4 g) paracetamolu a 1 200 mg ibuprofenu.

Dospělí (o hmotnosti ≤ 50 kg)

Dávka pro dospělého o hmotnosti 50 kg nebo méně má odpovídat jeho tělesné hmotnosti. Podává se dle potřeby 1,5 ml/kg v 15minutové infuzi každých 6 hodin. To odpovídá maximální jednorázové dávce 75 ml (zbývající lék v lahvičce nutno zlikvidovat) a celkové denní dávce 3 000 mg (3 g) paracetamolu a 900 mg ibuprofenu.

Pediatrická populace

Combogesic je kontraindikován u pacientů mladších 18 let (viz bod 4.3).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Dávkování u starších pacientů má být nastaveno s opatrností, obvykle se zahajuje dávkou na spodní hranici dávkovacího rozmezí, a to z důvodu vyššího výskytu snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžného onemocnění nebo jiné medikamentózní léčby.

U starších lidí je zvýšené riziko vzniku závažných nežádoucích účinků. Pokud je podání NSAID považováno za nezbytné, má být použita minimální účinná dávka po co nejkratší možnou dobu. Léčba má být v pravidelných intervalech kontrolována a v případě, že není pozorován žádný přínos nebo se objeví nesnášenlivost, má být léčba přerušena. Během léčby NSAID je třeba u pacienta pravidelně kontrolovat s ohledem na možnost vzniku gastrointestinálního krvácení.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutné postupovat při dávkování ibuprofenu opatrně. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným selháním ledvin (viz bod 4.3).

Dávka mála být nastavena individuálně. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin má být počáteční dávka snížena. Dávka má být co nejnižší a má být podávána po nejkratší možnou dobu nezbytnou k potlačení symptomů onemocnění. Zároveň je nutné sledovat funkci ledvin. (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Použití paracetamolu ve vyšších dávkách, než je doporučeno, může vést k hepatotoxicitě a dokonce k jaternímu selhání a úmrtí. U pacientů s dalšími rizikovými faktory hepatotoxicity, jako je hepatocelulární insuficience, chronický alkoholismus, chronická podvýživa (nízké rezervy glutathionu v játrech) nebo dehydratace, nemá být překročena celková denní dávka 3 000 mg (3 g) paracetamolu.

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným jaterním selháním (viz bod 4.3). U pacientů se symptomy a/nebo známkami naznačujícími dysfunkci jater nebo s abnormálními hodnotami jaterních testů se má vyšetřit, zda se u nich během léčby ibuprofenem nevyskytla závažnější jaterní reakce a zda se léčba přípravkem Combogesic nemá přerušit. Pokud se objeví klinické známky a symptomy odpovídající onemocnění jater, nebo pokud se objeví systémové projevy (např. eozinofilie, vyrážka atd.), je třeba léčbu přípravkem Combogesic přerušit.

Způsob podání

Combogesic se podává jako 15minutová intravenózní infuze.

K nasátí roztoku použijte jehlu o průměru 0,8 mm (jehla o velikosti 21 G) a svisle perforujte zátku na vyznačeném místě k tomu určeném. U pacientů s hmotností nižší než 50 kg, u nichž není nutné podat obsah plné injekční lahvičky (100 ml), má být podáno správné množství infuze a zbývající roztok se musí zlikvidovat (viz také bod 6.6).

Stejně jako u všech infuzních roztoků ve skleněných lahvičkách je třeba mít na paměti, že je zapotřebí pečlivé sledování zejména na konci infuze bez ohledu na způsob podání. Toto monitorování na konci infuze platí zejména pro infuzi podanou do centrální žíly, kdy je třeba zabránit vzduchové embolii.

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na paracetamol, ibuprofen, jiné NSAID nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA třída IV)
- u pacientů alkoholiků, protože chronické nadměrné požívání alkoholu může vést ke zvýšení rizika hepatotoxicity (vzhledem ke komponentě paracetamolu)
- u pacientů s astmatem, kopřivkou nebo alergickými reakcemi objevujícími se po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID
- u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace související s předchozí terapií NSAID
- u pacientů s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/hemoragií (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- u pacientů se závažným selháním jater nebo těžkým selháním ledvin (viz bod 4.4.)

- u pacientů s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením
- u pacientů s poruchami srážlivosti krve a stavy se zvýšenou tendencí ke krvácení
- u pacientů se závažnou dehydratací (způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin)
- během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6)
- u pacientů mladších 18 let

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení symptomů onemocnění. Tento léčivý přípravek je určen ke krátkodobému použití a nedoporučuje se používat déle než 2 dny.

Je třeba se vyvarovat souběžnému použití přípravku Combogesic s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Aby se předešlo riziku předávkování,

- zkontrolujte, zda jiné užívané léčivé přípravky neobsahují paracetamol,
- respektujte maximální doporučené dávky (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární trombotické příhody

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. $\leq 1\,200$ mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek ibuprofenu (2400 mg / den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

Porucha funkce jater

Použití paracetamolu ve vyšších dávkách než je doporučeno může vést k hepatotoxicitě a dokonce až k jaternímu selhání úmrtí. U pacientů se sníženou funkcí jater nebo s anamnézou onemocnění jater, kteří jsou dlouhodobě léčeni ibuprofenem nebo paracetamolem, má být v pravidelných intervalech monitorována funkce jater, protože bylo hlášeno, že ibuprofen má mírný až přechodný účinek na jaterní enzymy. U pacientů se známkami zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů s těžkým selháním jater musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

Vzácně byly u ibuprofenu hlášeny závažné jaterní reakce, včetně žloutenky a případů fatální hepatitidy stejně jako u jiných NSAID. Pokud jsou výsledky jaterních testů neobvyklé a přetrvávají nebo se zhoršují nebo se objeví klinické známky či symptomy spojené s onemocněním jater, či další systémové projevy (např. eosinofilie, vyrážka atd.), je třeba ibuprofen vysadit. Bylo hlášeno, že obě léčivé látky zejména paracetamol způsobují hepatotoxicitu a dokonce i selhání jater.

Porucha funkce ledvin

Paracetamol lze použít u pacientů s chronickým onemocněním ledvin bez úpravy dávkování. U pacientů se středně těžkým až těžkým selháním ledvin existuje minimální riziko paracetamolové toxicity. Avšak kvůli ibuprofenu obsaženému v tomto přípravku má být léčba u pacientů s dehydratací zahájena uvážlivě. Dva hlavní metabolity ibuprofenu se vylučují hlavně močí a zhoršení renálních funkcí může vést k jejich akumulaci. Význam tohoto není znám. Bylo popsáno, že NSAID způsobují nefrotoxicitu v různých formách: intersticiální nefritida, nefrotický syndrom a selhání ledvin. Poškození ledvin při

užívání ibuprofenu je obvykle reverzibilní. U pacientů s poškozením ledvin, srdce nebo jater, u pacientů užívajících diuretika a ACE inhibitory a u starších pacientů je nutná obezřetnost, protože použití NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí. Dávka má být co nejnižší a renální funkce má být u těchto pacientů monitorována. Léčba musí být ukončena u pacientů, u kterých se rozvine závažné selhání ledvin (viz bod 4.3).

Kombinované použití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru angiotensinu, protizánětlivých léčiv a thiazidových diuretik

Současné použití léku inhibujícího ACE (ACE-inhibitor nebo antagonist angiotensinového receptoru), protizánětlivého léku (NSAID nebo COX-2 inhibitor) a thiazidového diuretika zvyšuje riziko poškození ledvin. To se týká i použití přípravků s fixní kombinací, které obsahují více než jednu z těchto léčivých látek. Kombinované použití těchto léků má být doprovázeno zvýšeným sledováním hladiny kreatininu v séru, a to zejména při použití fixní kombinace. Kombinace léků z těchto tří tříd má být používána s opatrností, zejména u starších pacientů nebo u pacientů s již existujícím poškozením ledvin. Starší pacienti

Není nutné snižovat doporučené dávkování. Pokud jde o použití ibuprofenu, je však třeba postupovat opatrně, protože ho nemají užívat dospělí nad 65 let, aniž by se brala v úvahu komorbidita a souběžná léčba z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků, zejména srdečního selhání, gastrointestinální ulcerace a poškození ledvin.

Hematologické účinky

Zřídka byly hlášeny krevní dyskrasie. Pacienti na dlouhodobé léčbě ibuprofenem mají být pravidelně hematologicky sledováni.

Anafylaktoidní reakce

Standardně je doporučeno pacienta během intravenózní infuze pečlivě sledovat, a to zejména na začátku podání infuze, aby se předešlo případné anafylaktické reakci způsobené léčivou látkou nebo pomocnými látkami.

Zřídka jsou pozorovány závažné akutní reakce přecitlivělosti (např. anafylaktický šok). Při prvních známkách reakce přecitlivělosti po podání přípravku Combogesic musí být léčba ukončena a zahájena symptomatická léčba. Příslušnou léčbu musí zahájit odborný personál v souladu se symptomy.

Poruchy koagulace

Podobně jako jiné NSAID může ibuprofen inhibovat agregaci destiček. Bylo prokázáno, že u zdravých jedinců ibuprofen prodlužuje dobu krvácení (ale v normálním rozmezí). Přípravky obsahující ibuprofen je třeba používat s opatrností u osob s vrozenou poruchou koagulace a u osob na antikoagulační terapii, protože u pacientů s prokázanými hemostatickými poruchami může být účinek na prodloužení krvácivosti zesílený. Pacienti s poruchami koagulace nebo pacienti podstupující chirurgický zákrok mají být monitorováni. U pacientů, kteří jsou bezprostředně po velkém chirurgickém zákroku je nutno přípravek používat zvlášť opatrně.

Gastrointestinální příhody

Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich i bez předchozí anamnézy závažných GI příhod.

Riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, ulcerace nebo perforace stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID, u pacientů s vředem v anamnéze, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou.

U těchto pacientů a také u pacientů současně vyžadujících nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčivých přípravků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), má být zváženo současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). Pacienti s anamnézou GI toxicity, zejména pokud jsou starší, musí zejména v počátečních

stádiích léčby hlásit jakékoli neobvyklé příznaky v oblasti zažívacího traktu (zejména krvácení do gastrointestinálního traktu).

U pacientů užívajících konkomitantní léčbu jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová je třeba postupovat opatrně, protože tato léčba může zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení (viz bod 4.5).

Vzhledem k léčivé látce ibuprofenu má být přípravek Combogesic podáván s opatrností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) a také pacientům s porfýrií.

Starší pacienti mají zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků po NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforací, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

Léčba přípravkem musí být přerušena, v případě zjevného gastrointestinálního krvácení nebo ulcerace.

Hypertenze

NSAID mohou vést ke vzniku hypertenze nebo ke zhoršení již existující hypertenze. Pacienti užívající antihypertenziva spolu s NSAID mohou mít zhoršenou odpověď na antihypertenziva. Při předepisování NSAID pacientům s hypertenzí se doporučuje zvýšená opatrnost. Při zahájení léčby NSAID a poté v pravidelných intervalech je třeba pečlivě sledovat krevní tlak.

Srdeční selhání

U některých pacientů užívajících NSAID byla pozorována retence tekutin a vznik edémů, proto je u pacientů s retencí tekutin nebo srdečním selháním doporučována zvýšená opatrnost.

Závažné kožní reakce

Velmi vzácně mohou NSAID způsobit závažné kožní nežádoucí účinky, jako je exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), které mohou být fatální a mohou nastat bez předchozího varování. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na počátku léčby, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby.

Pacienti musí být informováni o známkách a symptomech závažných kožních reakcí a při prvním výskytu kožní vyrážky nebo při jakýchkoli jiných známkách přecitlivělosti konzultovat se svým lékařem.

Výjimečně může varicella způsobit závažné infekční komplikace s poškozením kůže a měkkých tkání. V současnosti nelze vyloučit přispění NSAID na zhoršení těchto infekcí. Proto je vhodné vyhnout se použití přípravku Combogesic v případě planých neštovic.

Již existující astma

Přípravky obsahující ibuprofen nemají být podávány pacientům s astmatem vyvolaným kyselinou acetylsalicylovou a mají být používány s opatrností u pacientů se stávajícím astmatem.

Oční účinky

Nežádoucí oční účinky byly pozorovány u NSAID; proto pacienti, u kterých se během léčby přípravky obsahujícími ibuprofen objeví poruchy zraku, mají podstoupit oftalmologické vyšetření.

Aseptická meningitida

Vzácně byla u přípravků obsahujících ibuprofen hlášena aseptická meningitida, obvykle, ale ne vždy, u pacientů se systémovým lupus erythematodes (SLE) nebo jiným onemocněním pojivové tkáně.

Potenciální interference s laboratorními testy

Při použití současných analytických systémů nezpůsobuje paracetamol interferenci s laboratorními testy. Nicméně existují určité metody, u kterých existuje riziko zkreslení laboratorního výsledku, jak je popsáno níže:

Testování moči

Paracetamol v terapeutických dávkách může interferovat se stanovením kyseliny 5-hydroxyindolactové (5HIAA), což může vést k falešně pozitivním výsledkům. Falešná stanovení mohou být eliminována tím, že se zabrání požití paracetamolu několik hodin před a během odběru vzorku moči.

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Combogesic může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se Combogesic podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Dlouhodobé používání analgetik

Při dlouhodobém používání analgetik se mohou objevit bolesti hlavy, které se nesmí dále léčit zvýšením dávky léčivého přípravku.

Flukloxacilin

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

Zvláštní opatření

Existují důkazy, že léčiva, která inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, mohou poškodit ženskou plodnost působením na ovulaci. Toto je reverzibilní po ukončení léčby.

U pacientů s vrozenou poruchou metabolismu porfyrinu (např. akutní intermitentní porfyrie) má být ibuprofen použit pouze po přísném posouzení přínosu/rizika.

Při současném požívání alkoholu a NSAID mohou být potencovány nežádoucí účinky související s léčivou látkou, a to zejména ty, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

Je nutná zvýšená opatrnost u pacientů s určitými onemocněními, která se mohou zhoršovat:

- U pacientů, kteří alergicky reagují na jiné látky, existuje zvýšené riziko výskytu reakcí z přecitlivělosti při používání tohoto léčivého přípravku.
- U pacientů, kteří trpí sennou rýmou, nosními polypy nebo chronickou obstrukční plicní nemocí, existuje zvýšené riziko výskytu alergických reakcí. Ty se mohou projevit jako záchvaty astmatu (tzv. analgetické astma), Quinckeho edém nebo kopřivka.

Tento léčivý přípravek obsahuje 35,06 mg sodíku v jedné 100 ml injekční lahvičce, což odpovídá 1,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bez pokynu lékaře se nesmí tento léčivý přípravek užívat s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, salicyláty nebo s jinými protizánětlivými léky (NSAID).

Ibuprofen:

Stejně jako u jiných přípravků obsahujících ibuprofen, se nemají používat následující kombinace s přípravkem Combogesic:

- *Skupina dikumarolu:* NSAID mohou zesílit účinek antikoagulancií, jako je warfarin. Experimentální studie ukazují, že ibuprofen posiluje vliv warfarinu na dobu krvácení. NSAID a skupina dikumarolu jsou metabolizovány stejným enzymem, CYP2C9.
- *Antiagregancia:* NSAID nemají být kombinovány s antiagregancii, jako je tiklopidin, z důvodu aditivní inhibice funkce trombocytů (viz níže).
- *Methotrexát:* NSAID inhibují tubulární sekreci methotrexátu a v důsledku toho může dojít také k určité metabolické interakci při snížené clearance methotrexátu. Riziko potenciální interakce mezi NSAID a methotrexátem má být vzato v úvahu také v souvislosti s léčbou nízkou dávkou methotrexátu, zejména u pacientů s poškozením ledvin. Při každé kombinované léčbě má být sledována funkce ledvin. Pokud jsou jak NSAID tak methotrexát podány během 24 hodin, je třeba postupovat opatrně, protože plazmatické hladiny methotrexátu se mohou zvyšovat, což vede ke zvýšené toxicitě. Proto je třeba se při léčbě vysokými dávkami methotrexátu vždy vyhnout předepsání NSAID.
- *Kyselina acetylsalicylová:* Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. Preklinické údaje poukazují na, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).
- *Lithium:* Ibuprofen snižuje renální clearance lithia, což může vést ke zvýšení hladiny lithia v séru. Kombinaci je třeba se vyvarovat, pokud nelze provádět časté kontroly hladiny sérového lithia a eventuálně snížit dávku lithia.
- *Srdeční glykosidy:* NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat glomerulární filtraci a zvyšovat plazmatické hladiny srdečních glykosidů (např. digoxin).
- *Mifepriston:* Teoreticky může dojít ke snížení účinnosti léčivého přípravku v důsledku antiprostaglandinových vlastností nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové. Omezené důkazy naznačují, že současné podávání NSAID v den podávání prostaglandinu nemá nežádoucí vliv na účinky mifepristonu nebo prostaglandinu na cervikální zrání nebo kontraktilitu dělohy a nesnižuje tak klinickou účinnost lékařského ukončení těhotenství.
- *ACE inhibitory a antagonisté angiotensinu-II:* Existuje zvýšené, obvykle reverzibilní, riziko akutního selhání ledvin, při podávání ACE inhibitorů nebo antagonistů angiotensinu-II současně s NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, u pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. dehydratovaných a/nebo starších pacientů). Kombinace proto má být podávána s opatrností pacientům se sníženou funkcí ledvin, zejména starším pacientům. Pacienti mají být náležitě hydratováni a kontrola renálních funkcí má být zvážena po zahájení kombinované léčby a v pravidelných intervalech během léčby (viz bod 4.4).
- *Beta-blokátory:* NSAID působí proti antihypertenznímu účinku léků blokujících beta-adrenoceptory.
- *Deriváty sulfonfylmočoviny:* Existují vzácná hlášení o hypoglykemii u pacientů léčených deriváty sulfonfylmočoviny, kteří dostávají ibuprofen.
- *Zidovudin:* Existují důkazy o zvýšeném riziku hemartróz a hematomu u HIV(+) hemofiliků, kteří jsou současně léčeni zidovudinem a ibuprofenem.

- *Chinolonová antibiotika:* Údaje získané na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojených s chinolonovými antibiotiky. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí.
- *Thiazidy, přípravky příbuzné s thiazidy a kličková diuretika:* NSAID mohou působit proti diuretickému účinku furosemidu a bumetanidu, pravděpodobně prostřednictvím inhibice syntézy prostaglandinů. Mohou také působit proti antihypertenznímu účinku thiazidů.
- *Kalium šetřící diuretika:* Současné použití může vést k hyperkalémii.
- *Aminoglykosidy:* NSAID mohou snížit vylučování aminoglykosidů.
- *Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI):* Každý SSRI a NSAID představuje zvýšené riziko krvácení, např. z gastrointestinálního traktu. Toto riziko se zvyšuje při kombinaci terapií. Mechanismus je pravděpodobně spojen se sníženou absorpcí serotoninu v trombocytech (viz bod 4.4).
- *Cyklosporin:* Při současném podávání NSAID a cyklosporinu hrozí zvýšené riziko nefrotoxicity v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. Proto v případě kombinované léčby musí být funkce ledvin pečlivě sledována.
- *Kaptopril:* Experimentální studie ukazují, že ibuprofen působí proti účinku kaptoprilu na vylučování sodíku.
- *Takrolimus:* Hrozí zvýšené riziko nefrotoxicity při současném podávání NSAID a takrolimu v důsledku snížené syntézy prostacyklinu v ledvinách. Proto případě kombinované léčby má být pečlivě sledována funkce ledvin.
- *Kortikosteroidy:* Současná léčba zvyšuje riziko gastrointestinální ulcerace nebo krvácení.
- *Inhibitory CYP2C9:* Současné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) byla prokázána zvýšená expozice S(+)-ibuprofenu přibližně o 80 až 100%. Při současném podávání silných inhibitorů CYP2C9 má být zváženo snížení dávky ibuprofenu, zejména pokud je ibuprofen podáván ve vysoké dávce buď s vorikonazolem nebo flukonazolem.
- *Fenytoin:* Plazmatické hladiny fenytoinu se mohou při současně léčbě ibuprofenem zvýšit, a zvýšit tak riziko toxicity.
- *Probenecid a sulfinpyrazon:* Léčivé přípravky, které obsahují probenecid nebo sulfinpyrazon, mohou zpoždit vylučování ibuprofenu.
- *Bylinné extrakty:* Ginkgo biloba v kombinaci s NSAID může zvyšovat riziko krvácení.

Paracetamol:

- Probenecid inhibuje vazbu paracetamolu na glukuronovou kyselinu, což vede přibližně k dvojnásobnému snížení clearance paracetamolu. U pacientů současně užívajících probenecid má být dávka paracetamolu snížena.
- Léky indukující enzymy, jako jsou některá antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin), snížily ve farmakokinetických studiích AUC paracetamolu v plazmě přibližně na 60%. Jiné látky indukující enzymy (tj. rifampicin, *Hypericum*) by také mohly vést ke sníženým koncentracím paracetamolu. Kromě toho je riziko poškození jater během léčby maximální doporučenou dávkou paracetamolu pravděpodobně vyšší u pacientů, kteří dostávají léky indukující enzymy.
- Zidovudin může ovlivnit metabolismus paracetamolu a naopak, což může zvýšit toxicitu obou.
- Antikoagulancia (warfarin) – snížení dávky může být vyžadováno, pokud se paracetamol a
- antikoagulancia užívají delší dobu.

- U pacientů užívajících isoniazid samostatně nebo v kombinaci s jinými léky na tuberkulózu byla hlášena závažná hepatotoxicita při současném podávání terapeutických dávek paracetamolu nebo při mírném předávkování paracetamolem.
- Paracetamol může ovlivňovat farmakokinetiku chloramfenikolu. Doporučuje se sledovat plazmatickou hladinu chloramfenikolu, pokud se paracetamol kombinuje s injekční léčbou chloramfenikolem.
- Ethylalkohol zesiluje paracetamolovou toxicitu, pravděpodobně vyvoláním jaterní produkce hepatotoxických derivátů odvozených od paracetamolu.
- Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Účinky na laboratorní testy

Příjem paracetamolu může ovlivňovat výsledky testů na kyselinu močovou využívající kyselinu fosforečnou a také může mít vliv na testy určující hladinu cukru v krvi pomocí glukózy-oxidázy-peroxidázy.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím tohoto přípravku u žen během těhotenství nejsou žádné zkušenosti. Léčivá látka ibuprofen obsažená v přípravku Combogesic je kontraindikována během třetího trimestru těhotenství (viz níže).

Pro ibuprofen

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu a srdečních malformací a vrozené gastroschízy po použití inhibitoru syntézy prostaglandinů v časném těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulární malformace se zvýšilo z méně než 1% na přibližně 1,5%. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat bylo prokázáno, že podávání inhibitoru syntézy prostaglandinů vede ke zvýšené pre- a postimplantační ztrátě a embryofetální letalitě. U zvířat, kterým byl podáván inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetického období, byly hlášeny zvýšené incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních. Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství ibuprofen podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku po co nejkratší dobu. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnion a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezů oligohydramnion nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství všechny inhibitory syntézy prostaglandinů mohou vystavovat plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze)
- renální dysfunkci (viz výše)

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, ke kterému může dojít i při velmi nízkých dávkách;

- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodloužení průběhu porodu.

Proto je Combogesic kontraindikován během třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 5.3)

Pro paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly in utero vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. Pokud je to z klinického hlediska zapotřebí, může být paracetamol v průběhu těhotenství užíván, má být ovšem užíván v co nejnížší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnížší možnou frekvencí.

Kojení

Paracetamol se v klinicky bezvýznamném množství vylučuje do mateřského mléka, a na základě publikovaných dat není kojení kontraindikováno, pokud není překročeno doporučené dávkování.

Ibuprofen a jeho metabolity mohou přecházet ve velmi malém množství do mateřského mléka. U terapeutických dávek během krátkodobé léčby se riziko vlivu na kojence zdá nepravděpodobné.

Na základě výše uvedených důkazů není nutné přerušit kojení po dobu krátkodobé léčby doporučenou dávkou tohoto přípravku.

Fertilita

Použití přípravku může narušit plodnost žen a nedoporučuje se ženám, které se pokoušejí otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo které podstupují vyšetření v souvislosti s neplodností, má být zvaženo vysazení přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě, ospalost, únava a poruchy zraku. Jestliže se tyto účinky u pacienta objeví, neměl by řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie s Paracetamolem/Ibuprofenem neprokázaly žádné další nežádoucí účinky kromě těch prokázaných pro samotný paracetamol nebo ibuprofen.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže jako preferovaný termín MedDRA podle třídy orgánových systémů a absolutní frekvence:

Velmi časté ($\geq 1 / 10$); časté ($\geq 1 / 100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1 / 1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	Velmi vzácné: Byla popsána exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. nekrotizující fasciitida), v koincidenci s použitím NSAID.
Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: Snížení hemoglobinu a hematokritu. Ačkoli příčinný vztah nebyl stanoven, během léčby přípravkem byly hlášeny epizody krvácení (např. epistaxe, menoragie). Velmi vzácné: Po užívání ibuprofenu byly hlášeny hematopoetické poruchy (agranulocytóza, anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie s purpurou nebo bez ní), ale nemusely nutně kauzálně souviset s přípravkem.
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné: Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně kožní vyrážky a zkrřížené senzitivity na sympatomimetika. Méně časté: Byly hlášeny další alergické reakce, bez prokázaného příčinného vztahu: sérová nemoc, syndrom lupus erythematoses, Henochova-Schönleinova vaskulitida, angioedém.

Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné: V případě metabolické acidózy je kauzalita nejistá, protože došlo k požití více než jednoho léku. V případě metabolické acidózy následovalo požití 75 gramů paracetamolu, 1,95 gramu kyseliny acetylsalicylové a malého množství tekutého čistícího prostředku pro domácnost. Pacient měl také anamnézu záchvatů, o nichž autoři uváděli, že může přispět ke zvýšené hladině laktátu svědčící o metabolické acidóze. Mezi metabolické nežádoucí účinky patří hypokalémie. Po masivním předávkování paracetamolem byly hlášeny metabolické nežádoucí účinky včetně metabolické acidózy. Méně časté: gynekomastie, hypoglykemická reakce.
Poruchy nervového systému	Časté: závrať, bolest hlavy, nervozita. Méně časté: deprese, nespavost, zmatenost, emoční labilita, somnolence, aseptická meningitida s horečkou a kómatem. Vzácné: parestezie, halucinace, neobvyklé sny. Velmi vzácné: paradoxní stimulace, optická neuritida, psychomotorická porucha, extrapyramidové účinky, třes a křeče.
Poruchy oka	Méně časté: Vyskytla se amblyopie (rozmazané a/nebo snížené vidění, skotom a/nebo změny barevného vidění), která se po ukončení léčby obvykle vrátila do normálu. Každý pacient s očními poruchami má podstoupit oftalmologické vyšetření, které zahrnuje vyšetření centrálního zorného pole.
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné: Vertigo. Časté: Tinnitus (u léčiv obsahujících ibuprofen).
Srdeční poruchy	Časté: Edém, retence tekutin; které po přerušení léčby zpravidla rychle vymizí Velmi vzácné: palpitace; tachykardie; arytmie a další srdeční dysrytmie byly hlášeny. Hypertenze a srdeční selhání byly hlášeny v souvislosti s léčbou NSAID.
Respirační a hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté: zhuštěná sekrece dýchacích cest. U dětí podstupujících tonzilektomii byl hlášen stridor. Byla hlášena hypoxémie. Velmi vzácné: Respirační reaktivita včetně: astmatu, exacerbace
	astmatu, bronchospasmu a dušnosti.
Gastrointestinální poruchy	Časté: Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, žaludeční nevolnost a zvracení, plynatost, zácpa, okultní krvácení, které může ve výjimečných případech způsobit anemii. Méně časté: Peptický/gastrointestinální vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení, se symptomy melény a hematemeze někdy fatální, zejména u starších osob. Po podání byla hlášena ulcerózní stomatitida a exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby. Méně často byla pozorována gastritida a byla hlášena pankreatitida. Byla popsána i peptická vředová choroba. Velmi vzácné: ezofagitida, tvorba střevních membránovitých striktur.

Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné: Poškození jater, zejména při dlouhodobé léčbě, jaterní selhání. Abnormální funkce jater, hepatitida a žloutenka. Při předávkování může paracetamol způsobit akutní jaterní selhání, jaterní selhání, nekrózu jater a poškození jater.
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté: Vyrážka (včetně makulopapulózního typu), svědění. Velmi vzácné: alopecie. Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliativní dermatitidy. Bulózní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí. Ve výjimečných případech může dojít k závažným infekčním komplikacím s postižením kůže a měkkých tkání během infekce varicelly. Neznámé: hypersenzitivní syndrom s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: retence moči Vzácné: Poškození tkáně ledvin (papilární nekróza), zejména při dlouhodobé léčbě. Velmi vzácné: Nefrotoxicita v různých formách, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu a akutního a chronického selhání ledvin. Nežádoucí renální účinky jsou nejčastěji pozorovány po předávkování, po chronickém zneužívání (často po užití více analgetik) nebo ve spojení s hepatotoxicitou související s paracetamolem. Akutní tubulární nekróza se obvykle vyskytuje ve spojení se selháním jater, ale ve vzácných případech byla pozorována jako ojedinělý nález. S chronickým užíváním paracetamolu je také spojeno možné zvýšení rizika karcinomu ledvin. Jedna případová kontrolovaná studie u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění naznačila, že dlouhodobé užívání paracetamolu může významně zvýšit riziko terminálního stádia renálního onemocnění, zejména u pacientů, kteří užívají více než 1000 mg denně.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté: Pyrexie Velmi vzácné: Únava a malátnost.
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Méně časté: Bylo hlášeno pooperační krvácení po tonsilektomii.
Vyšetření Vyšetřování	Časté: Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, gama-glutamyltransferázy a abnormální jaterní funkční testy v souvislosti s paracetamolem. Zvýšená hodnota kreatininu a urey v krvi. Méně časté: Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatinfosfokináza v krvi, snížena hladina hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů. Vzácné: zvýšené koncentrace kyseliny močové v krvi.

Klinické studie poukazují na to, že použití ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg / den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

Hlášení nežádoucích účinků

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Paracetamol

Po předávkování paracetamolem může dojít k poškození jater, a dokonce k jejich selhání. Během prvních 24 hodin jsou příznaky předávkování paracetamolem následující: bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po užití. Mohou se vyskytnout abnormality metabolismu glukózy a metabolická acidóza. Při těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, kómatu a úmrtí. K akutnímu renálnímu selhání s akutní tubulární nekrózou může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Byly hlášeny srdeční arytmie. K poškození jater může dojít u dospělých, kteří užili 10 g nebo více paracetamolu, v důsledku nadměrného množství toxického metabolitu.

Ibuprofen

Mezi příznaky patří nauzea, bolest břicha a zvracení, závratě, křeče a zřídka ztráta vědomí. Klinické příznaky předávkování ibuprofenem, které mohou být následkem, jsou deprese centrálního nervového systému a respiračního systému.

V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy.

Léčba

Paracetamol

Léčba předávkování paracetamolem musí být rychlá, i pokud neexistují zjevné příznaky, protože existuje riziko poškození jater, které se projevuje po několika hodinách nebo opožděně po několika dnech. Lékařské ošetření se doporučuje neprodleně u každého pacienta, který užil 7,5 g paracetamolu nebo více během posledních 4 hodin. Je třeba zvážit výplach žaludku. Co nejdříve má být zahájena specifická terapie antidotem, jako je acetylcystein (intravenózní) nebo methionin (perorální), která by zvrátila poškození jater.

Acetylcystein je nejúčinnější, pokud je podáván během prvních 8 hodin po předávkování a účinek se postupně snižuje mezi 8 a 16 hodinami. Dříve se uvádělo, že zahájení léčby po více než 15 hodinách po předávkování nemělo žádný přínos a mohlo by zvýšit riziko hepatální encefalopatie. Nyní se však ukázalo, že pozdní podání je bezpečné, a studie pacientů léčených až 36 hodin po požití naznačují, že lze dosáhnout úspěšných výsledků i po 15 hodinách. Kromě toho se ukázalo, že podávání intravenózního acetylcysteinu pacientům, u kterých se již vyvinulo fulminantní selhání jater, snižuje morbiditu a mortalitu.

Počáteční dávka 150 mg/kg acetylcysteinu ve 200 ml 5% glukózy se podává intravenózně po dobu 15 minut, následuje i.v. infuze 50 mg/kg v 500 ml 5% glukózy během 4 hodin a poté 100 mg/kg v 1 litru 5% glukózy během 16 hodin. Intravenózně podaný objem tekutiny musí být u dětí upraven.

Methionin se podává perorálně v dávce 2,5 g každé 4 hodiny až do dávky 10 g. Léčba methioninem musí být zahájena do 10 hodin po požití paracetamolu; jinak bude neúčinná a může zhoršit poškození jater.

Závažné příznaky se nemusí projevit po dobu 4 nebo 5 dnů od předávkování a pacienti musí být pečlivě sledováni po delší dobu.

Ibuprofen

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a sledování srdečních a vitálních funkcí, dokud není pacient stabilní. Výplach žaludku se doporučuje pouze do 60 minut po požití život ohrožující dávky. Kyselé léčivo je vylučováno močí, a proto je teoreticky výhodné podávat látky zásadité povahy a podpořit tak diurézu. Kromě podpůrných opatření může perorální podání aktivního uhlí pomoci snížit absorpci a reabsorpci tablet ibuprofenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná analgetika a antipyretika, anilidy; ATC kód: N02BE51.

Mechanismus účinku

Ačkoli přesné místo a mechanismus analgetického účinku paracetamolu nejsou jasně definovány, zdá se, že vyvolává analgezií zvýšením prahu bolesti. Potenciální mechanismus může zahrnovat inhibici dráhy oxidu dusnatého zprostředkovanou řadou neurotransmiterových receptorů včetně N-methyl-D-aspartátu a substance P. Ibuprofen je derivát kyseliny propionové s analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. Terapeutické účinky léčiva stejně jako u ostatních NSAID vyplývají z jeho inhibičního účinku na enzym cyklooxygenázu, což vede ke snížení syntézy prostaglandinů.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užita jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

Klinické studie

Klinické studie s Paracetamolem/Ibuprofenem nezahrnovaly subjekty ve věku 65 let a starší, aby se určilo, zda reagují odlišně než mladší subjekty.

Ve studii účinnosti fáze III u 276 pacientů s mírnou až středně silnou bolestí po chirurgickém zákroku na hallux valgus poskytl paracetamol/ibuprofen větší úlevu od bolesti než placebo nebo srovnatelné dávky samotného paracetamolu nebo ibuprofenu.

Analýza časově upraveného součtu rozdílů v intenzitě bolesti (SPID) 0–48 hodin ukázala, že paracetamol/ibuprofen (průměr = 23,41, SE = 2,50) poskytoval účinnější úlevu od bolesti než placebo (průměr = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (průměr = 10,42, SE = 2,50) nebo ibuprofen (průměr = 9,51, SE = 2,49), s vysokou úrovní statistické významnosti ($p < 0,001$).

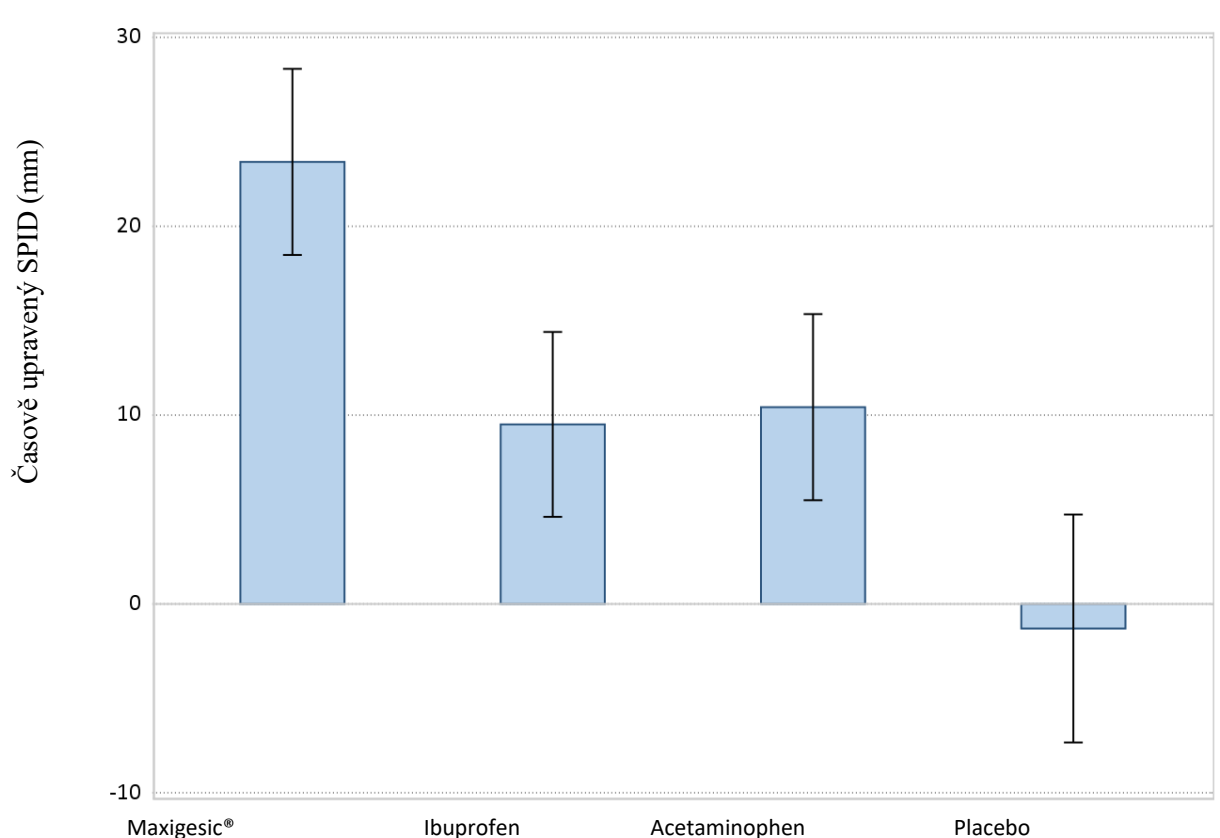
Tabulka 1: Souhrn časově upraveného SPID (0–48 hodin) podle léčebné skupiny.

	Paracetamol/Ibuprofen	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Průměr (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)

Medián	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Střední odhad (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% interval spolehlivosti	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Odhad rozdílu (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% interval spolehlivosti	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-hodnota	-	<0,001	<0,001	<0,001

Obrázek 1: Časově upravený SPID₄₈ až do první dávky podpůrného léku.

Střední odhad a 95% interval spolehlivosti



Poznámka: Acetaminophen = paracetamol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Paracetamol/ibuprofen je podáván jako 15minutová infuze s maximální koncentrací každé léčivé látky v plazmě dosažené na konci infuze. Dvě léčivé látky paracetamol/ibuprofen dosahují maximální plazmatické hladiny ve stejném časovém rámci a mají podobné plazmatické poločasy (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ hodiny, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ hodiny).

Farmakokinetické parametry Paracetamolu/Ibuprofen, byly stanoveny studií na 29 zdravých dobrovolnících a jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Průměrné (SD) farmakokinetické parametry paracetamolu a ibuprofenu v každé z léčených skupin.

	Léčba (průměr ± SD)			
<i>Paracetamol</i>	Paracetamol/ Ibuprofen i.v. infuze, 15 min	Paracetamol i.v. i.v. infuze, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen ½ dávka i.v. infuze, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen tablety perorální tableta
C _{max} (ng/mL)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734,15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
T _{max} (h)	0,25 (na konce infuze)	0,25 (na konce infuze)	0,25 (na konce infuze)	0,73 ± 0,42
t _{1/2} (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	Paracetamol/ Ibuprofen i.v. infuze, 15 min	Ibuprofen i.v. i.v. infuze, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen ½ dávka i.v. infuze, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofen tablety perorální tableta
C _{max} (ng/mL)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
AUC _{0-t} (ng.h/mL)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
T _{max} (h)	0,25 (na konce infuze)	0,25 (na konce infuze)	0,25 (na konce infuze)	1,49 ± 0,89
t _{1/2} (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Poznámka: Paracetamol/ibuprofen tablety = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg potahované tablety.

Farmakokinetické parametry pro jednorázové dávky paracetamolu/ibuprofenu podané intravenózně nebo perorálně byly podobné, kromě hodnoty C_{max}, která byla u intravenózní formy dvakrát vyšší než u formy perorální, T_{max} po intravenózní aplikaci bylo dosaženo mnohem rychleji (v 15 minut) než u perorální formy.

Distribuce

Paracetamol je distribuován do většiny tělesných tkání. Ibuprofen je vysoce vázán (90–99%) na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Paracetamol je převážně metabolizován v játrech a vylučován močí, zejména jako neaktivní glukuronidové a sulfátové konjugáty. Méně než 5% se vylučuje v nezměněné podobě. Metabolity paracetamolu zahrnují minoritní hydroxylovaný meziprodukt, který má hepatotoxickou aktivitu. Tento aktivní meziprodukt je detoxikován konjugací s glutathionem, může se však hromadit po předávkování paracetamolem a pokud se předávkování neléčí, může způsobit vážné až nevratné poškození jater.

Ibuprofen je extenzivně metabolizován na neaktivní sloučeniny v játrech, hlavně glukuronidací.

V klinické studii s jednorázovou dávkou byl účinek ibuprofenu na oxidativní metabolismus paracetamolu hodnocen u zdravých dobrovolníků nalačno. Výsledky studie naznačily, že ibuprofen nezměnil množství paracetamolu procházejícího oxidativním metabolismem, protože množství paracetamolu a jeho metabolitů (merkapturát, cystein, glukuronid a sulfát-paracetamol) zůstalo podobné jak v případě samostatného podávání paracetamolu, tak i při současném podávání s ibuprofenem (jako fixní kombinace).

Eliminace

Poločas eliminace paracetamolu se pohybuje od asi 1 do 3 hodin.

Neaktivní metabolity i malé množství nezměněného ibuprofenu jsou zcela a okamžitě vylučovány ledvinami, přičemž 95% podané dávky je vyloučeno močí do čtyř hodin po požití. Eliminační poločas ibuprofenu je v rozmezí 1,9 až 2,2 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání u potkanů, při současném podávání paracetamolu a ibuprofenu v poměru odpovídajícím poměru v paracetamolu/ibuprofenu (tj. v poměru paracetamolu k ibuprofenu 3,3 ku 1) a při úrovni dávek přibližně stejných, jaké by dostávali pacienti pokud by používali Paracetamol/Ibuprofen v maximální doporučené dávce se nezvýšilo riziko gastrointestinální toxicity nebo renální toxicity.

Účinek jednotlivých intravenózních nebo perivenózních dávek paracetamolu/ibuprofenu ve studii akutního lokálního podráždění u samců králíků ukázal, že paracetamol/ibuprofen má malý potenciál vyvolat lokální podráždění, když je podáván intravenózně v doporučené dávce. Navíc při provádění *in vitro* hodnocení kompatibility s krví nebyla pozorována žádná další hemolýza, flokulace/precipitace plazmatických bílkovin nebo agregace destiček u Paracetamolu/Ibuprofenu než u samotného paracetamolu nebo ibuprofenu podávaných i.v.

Ibuprofen

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu byla při pokusech na zvířatech pozorována hlavně jako léze a ulcerace v gastrointestinálním traktu. Studie *in vitro* a *in vivo* neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy o mutagenním potenciálu ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyl prokázán karcinogenní účinek ibuprofenu. Ibuprofen vedl jak k inhibici ovulace u králíků, tak i k narušení implantace u různých živočišných druhů (králík, potkan, myš). Experimentální studie prokázaly, že ibuprofen prochází placentou. U dávek toxických pro matku byl pozorován zvýšený výskyt malformací (defekty komorového septa).

Paracetamol

Paracetamol v hepatotoxických dávkách vykazoval u myší a potkanů genotoxický a karcinogenní potenciál (nádory jater a močového měchýře). Má se však za to, že tato genotoxická a karcinogenní aktivita je spojena se změnami metabolismu paracetamolu ve vysokých dávkách/koncentracích a nepředstavuje riziko pro klinické použití.

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát cystein-hydrochloridu

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Mannitol

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Combogesic je dodáván ve 100 ml injekčních lahvičkách z bezbarvého skla II. třídy, uzavřených šedou brombutylovou pryžovou zátkou a odtrhovacím hliníkovým uzávěrem „flip-off“, v balení po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Pokaždé před podáním vizuálně zkontrolujte injekční lahvičku a roztok přípravku Combogesic, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Pokud jsou pozorovány viditelně neprůhledné částice, změna barvy nebo jiné cizí částice, roztok se nesmí použít.

Vzhledem k tomu, že studie kompatibility nejsou k dispozici, tento léčivý přípravek nemá být mísen s jinými roztoky. Pokud je pro jednu dávku zapotřebí méně než plná injekční lahvička, je třeba podat infuzi správné množství a zbývající roztok zlikvidovat (viz také bod 4.2).

Combogesic má být použit u jednoho pacienta pouze jednou. Neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační látky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo: 07/169/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 4. 2023