

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combogesic 500 mg/150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu.

Pomocná látka se známým účinkem

Monohydrát laktosy 3,81 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé potahované tablety ve tvaru tobolky o délce 19 mm, na jedné straně s půlicí rýhou a na straně druhé hladké.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pro dočasnou úlevu od bolesti při: bolesti hlavy, migréně, bolesti zad, menstruační bolesti, bolesti zubů, bolesti svalů, akutním zánětu horních cest dýchacích a příznacích chřipky, bolesti v krku, a ke snížení horečky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro perorální podání a pouze ke krátkodobému použití (ne déle než tři dny).

Pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, nebo je-li potřeba přípravek užívat déle než 3 dny, pacient se má poradit s lékařem. Tento přípravek je pro krátkodobé užití a nedoporučuje se užívání delší než 3 dny.

Je třeba podávat nejnižší účinnou dávku po nejkratší dobu nutnou ke zmírnění symptomů onemocnění (viz bod 4.4).

Dospělí

Obvyklá dávka je jedna až dvě tablety každých 6 hodin dle potřeby, maximálně však 6 tablet za 24 hodin.

Děti mladší 18 let

Tento přípravek není určen pro děti mladší 18 let.

Starší pacienti

Není nutná žádná zvláštní úprava dávky (viz bod 4.4). Starší pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je nutné užít nesteroidní antirevmatika, užívá se nejnižší účinná dávka po co nejkratší možnou dobu. Pacient musí být pravidelně monitorován z důvodu možného gastrointestinálního krvácení v průběhu léčby NSAID.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

Není nutná žádná zvláštní úprava dávky (viz bod 4.4).

Způsob podání

Doporučuje se tabletu zapít plnou sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek je kontraindikován:

- u pacientů se známou hypersenzitivitou na paracetamol, ibuprofen, jiné nesteroidní protizánětlivé léky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů, aktivních alkoholiků, protože pacienti, kteří chronicky konzumují nadměrné množství alkoholu, jsou náchylnější k hepatotoxicitě (vzhledem k obsahu paracetamolu)
- u pacientů, kteří měli astma, kopřivku nebo alergickou reakci po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných NSAID
- u pacientů s aktivním gastrointestinálním krvácením nebo peptickými vředy nebo s anamnézou těchto onemocnění
- u pacientů se závažným srdečním (třídy IV dle NYHA), jaterním nebo ledvinným selháním (viz bod 4.4)
- u pacientů s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením
- u pacientů s poruchami krvetvorby
- v průběhu třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6)

Tento přípravek se nesmí užívat s dalšími léčivými přípravky obsahujícími paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, salicyláty nebo jiné protizánětlivé léky (tzv. NSAID), pokud lékař neurčí jinak (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento přípravek je pro krátkodobé užití a nedoporučuje se užívání delší než 3 dny.

Porucha funkce jater

Užívání paracetamolu ve vyšších, než doporučených dávkách může vést k hepatotoxicitě, a dokonce k selhání jater až smrti. U pacientů s poruchou funkce jater nebo jaterním onemocněním v anamnéze, nebo u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčeni ibuprofenem nebo paracetamolem, má být pravidelně monitorována funkce jater, v případě ibuprofenu byly hlášeny mírné a přechodné účinky na jaterní enzymy.

Při léčbě ibuprofenem, stejně jako u jiných NSAID, byly vzácně hlášeny závažné jaterní reakce, včetně žloutenky a případů fatální hepatitidy. Pokud abnormální jaterní testy přetrvávají nebo se zhoršují, případně pokud se objeví klinické známky a příznaky odpovídající rozvoji jaterního onemocnění, nebo v případě výskytu systémových příznaků (např. eozinofilie, vyrážka a jiné), má být léčba ibuprofenem přerušena. U obou léčivých látek byly hlášeny případy hepatotoxicity, a dokonce i selhání jater, zejména při užití paracetamolu.

Pacienti, kteří pravidelně konzumují alkohol ve větších než doporučených dávkách, nemají tento přípravek užívat.

U pacientů vykazujících známky zhoršení jaterních funkcí se doporučuje redukce dávky. U pacientů, u nichž se rozvine závažná porucha funkce jater, se má léčba ukončit (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

Pro užití paracetamolu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin není nutná úprava dávkování. Riziko toxicity paracetamolu u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin je minimální. Nicméně v případě ibuprofenu je třeba opatrnosti při zahájení léčby u pacientů s dehydratací. Dva hlavní metabolity ibuprofenu jsou vylučovány výhradně močí a v případě poruchy funkce ledvin

může docházet k jejich hromadění. Význam této skutečnosti není znám. U NSAID byly hlášeny případy nefrotoxicity v různých formách: intersticiální nefritida, nefritický syndrom a selhání ledvin. Porucha funkce ledvin v důsledku užívání ibuprofenu je obvykle reverzibilní. U pacientů s poruchou funkce ledvin, srdce nebo závažnou poruchou funkce jater, u pacientů užívajících diuretika, ACE inhibitory a u starších pacientů je nutná opatrnost, protože užití nesteroidních protizánětlivých léků může vést ke zhoršení funkce ledvin. Dávka má být co nejnižší a u těchto pacientů je třeba monitorovat renální funkce.

U pacientů, u nichž se rozvine závažná porucha funkce ledvin, se má léčba ukončit (viz bod 4.3).

Současné použití inhibitorů ACE nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin, protizánětlivých léků a thiazidových diuretik

Současné použití léků inhibujících ACE (ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin), protizánětlivých léků (NSAID nebo inhibitorů COX-2) a thiazidových diuretik zvyšuje riziko renálního poškození. To se týká i použití fixní kombinace látek obsahující více než jednu skupinu léčiv. Při současném použití těchto přípravků je třeba monitorovat hladinu sérového kreatininu, zejména při použití v kombinaci. Kombinace léků z těchto tří skupin musí být používána s opatrností zvláště u starších pacientů nebo pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Starší pacienti

Pro užití paracetamolu u starších pacientů není nutná žádná zvláštní úprava dávkování. Pacienti vyžadující léčbu po dobu delší než 10 dnů mají léčbu konzultovat se svým lékařem, který bude monitorovat jejich stav; není však nutné snížení doporučené dávky.

Nicméně je třeba opatrnosti při použití ibuprofenu, protože ibuprofen nemají užívat dospělí pacienti starší 65 let bez ohledu na komorbiditu a současně podávané léky, protože existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků, zejména srdečního selhání, gastrointestinální ulcerace a poruchy ledvin.

Hematologické účinky

Vzácně byly hlášeny případy krevní dyskrasie. Pacienti dlouhodobě léčení ibuprofenem mají být pravidelně hematologicky monitorováni.

Koagulační defekty

Stejně jako jiná NSAID může ibuprofen inhibovat agregaci krevních destiček. Bylo prokázáno, že ibuprofen prodlužuje dobu krvácivosti (ale v běžném rozmezí) u zdravých jedinců. Přípravky obsahující ibuprofen je třeba používat s opatrností u pacientů s vrozenou poruchou koagulace a na antikoagulační léčbě, protože u pacientů s hemostatickými poruchami může být vliv na prodloužení krvácivosti zesílený.

Gastrointestinální příhody

V souvislosti s NSAID byly popsány vředy v horní části gastrointestinálního traktu, perforace a zjevné krvácení. Riziko stoupá s dávkou a délkou trvání léčby a je častější u pacientů starších 65 let. U některých pacientů se objeví dyspepsie, pyróza, nevolnost, bolesti žaludku nebo průjem. Tato rizika jsou minimální, pokud je přípravek užíván v předepsané dávce po dobu několika dnů.

Přípravky obsahující ibuprofen mají být používány s opatrností a v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo vředů, protože se jejich stav může zhoršit.

Vzhledem k ibuprofenové složce přípravku má být přípravek podáván s opatrností u pacientů s gastrointestinálním onemocněním (ulcerózní kolitida, Crohnova nemoc) v anamnéze, stejně tak u pacientů s porfyrií a varicellou.

V případě zjevného intestinálního krvácení musí být tento přípravek vysazen.

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové a NSAID také zvyšuje riziko závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Trombotické kardiovaskulární příhody

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 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. ≤ 1200 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 (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).

Vyššímu riziku mohou být vystaveni pacienti s kardiovaskulárním onemocněním nebo s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Aby se minimalizovala rizika nežádoucích kardiovaskulárních příhod u pacientů užívajících NSAID, je třeba používat nejnižší účinnou dávku po co nejkratší možnou dobu.

V souvislosti s užitím NSAID neexistují konzistentní důkazy, že současné podávání kyseliny acetylsalicylové snižuje možné zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních trombotických příhod.

Hypertenze

NSAID mohou vést ke vzniku nové hypertenze nebo ke zhoršení preexistující hypertenze a u pacientů užívajících antihypertenziva spolu s NSAID může dojít ke zhoršení odpovědi na antihypertenziva. Opatrnost se doporučuje při předepisování NSAID u pacientů s hypertenzí. Při zahájení léčby NSAID a poté v pravidelných intervalech je třeba pečlivě sledovat krevní tlak.

Srdeční selhání

Retence tekutin a edém byly pozorovány u některých pacientů užívajících NSAID. Opatrnosti je proto zapotřebí u pacientů s retencí tekutin nebo srdečním selháním.

Závažné kožní nežádoucí účinky

NSAID mohou velmi vzácně způsobit závažné kožní nežádoucí účinky, jako jsou exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza (TEN) nebo Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), které mohou být fatální a mohou se objevit bez předchozích varovných příznaků. Tyto závažné nežádoucí účinky jsou idiosynkratické a nezávislé na dávce nebo délce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy. Pacienti mají být informováni o symptomech a příznacích závažných kožních reakcí a mají se poradit s lékařem při prvním výskytu vyrážky nebo jakýchkoliv jiných hypersenzitivních příznaků.

Preexistující astma

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

Oftalmologické účinky

V souvislosti s užitím NSAID byly hlášeny nežádoucí oftalmologické účinky, pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem obsahujícím ibuprofen k poruše vidění, mají být ihned vyšetřeni oftalmologem.

Aseptická meningitida

Vzácně byl během léčby ibuprofenem pozorován výskyt symptomů aseptické meningitidy, zpravidla, ale ne výhradně, u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) nebo jinými poruchami pojivové tkáně.

Potenciální interference s laboratorními testy

Při použití současných analytických systémů nezpůsobuje paracetamol interferenci s laboratorními testy. Nicméně existují určité metody, kde možnost interferencí s laboratorními testy existuje, viz níže:

Testy moči

Paracetamol v terapeutických dávkách může ovlivnit stanovení 5-hydroxyindoloctové kyseliny (5HIAA), což může způsobit falešné pozitivní výsledky. Falešné výsledky mohou být odstraněny vyloučením užití 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.

Flukloxacilin

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem 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 upozornění

Aby se předešlo zhoršení onemocnění nebo nedostatečnosti nadledvinek u pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni kortikosteroidy, je třeba, v případě, kdy jsou přípravky obsahující ibuprofen přidány do léčebného programu, dávky kortikoidů postupně snižovat a nikoliv léčbu náhle přerušit.

Existuje důkaz o tom, že léky, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů mohou poškodit fertilitu u žen působením na ovulaci. Tyto případy jsou reverzibilní a odezní po ukončení léčby.

Combogesic obsahuje monohydrát laktosy

Jedna potahovaná tableta obsahuje 3,81 mg monohydrátu laktosy, což je 22,86 mg monohydrátu laktosy v maximální doporučené denní dávce. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, je tedy v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Byly zaznamenány následující interakce paracetamolu s jinými léčivými přípravky:

- antikoagulační léky (warfarin) - v případě užívání paracetamolu a antikoagulancií delší dobu může být nutné snížit dávkování
- absorpce paracetamolu je zvýšena látkami, které urychlují vyprazdňování žaludku, např. metoklopramid
- absorpce paracetamolu je snížena látkami, které zpomalují vyprazdňování žaludku, např. propanthelinum, antidepresiva s anticholinergními vlastnostmi a narkotická analgetika
- paracetamol může zvýšit plazmatickou koncentraci chloramfenikolu
- riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní mikrozomální enzymy, jako je alkohol a antikonvulziva
- probenecid ovlivňuje vylučování a plazmatickou koncentraci paracetamolu

- působení cholestyraminu může zpomalit absorpci paracetamolu, pokud je podán do 1 hodiny od podání paracetamolu
- u pacientů užívajících isoniazid samostatně nebo s jinými léky na tuberkulózu byla hlášena závažná hepatotoxicita při terapeutických dávkách nebo při mírném předávkování paracetamolem
- byla hlášena závažná hepatotoxicita po užití paracetamolu u pacienta užívajícího zidovudin a kotrimoxazol
- 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).

Byly zaznamenány následující interakce ibuprofenu s jinými léčivými přípravky:

- antikoagulační léky, včetně warfarinu - ibuprofen interferuje stabilitu INR a může zvýšit riziko závažného krvácení až fatální hemoragie, a to zejména z gastrointestinálního traktu. U pacientů užívajících warfarin má být ibuprofen používán pouze v nezbytných případech a pacienti musí být pečlivě sledováni.
- ibuprofen může snižovat renální clearance a zvyšovat plazmatickou koncentraci lithia
- ibuprofen může snížit antihypertenzní účinek inhibitorů ACE, beta-blokátorů a diuretik a může způsobit natriurézu a hyperkalemii
- ibuprofen snižuje clearance metotrexátu
- ibuprofen může zvýšit plazmatické hladiny srdečních glykosidů
- ibuprofen může zvýšit riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, zejména pokud spolupůsobí kortikosteroidy
- u pacientů léčených zidovudinem může ibuprofen prodloužit dobu krvácení
- ibuprofen může také interagovat s probenecidem, antidiabetiky a fenytoinem
- ibuprofen může také interagovat s takrolimem, cyklosporinem, deriváty sulfonylurey a chinolonovými antibiotiky

Kyselina acetylsalicylová

Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.

Experimentální údaje poukazují na to, 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).

Tento léčivý přípravek může interferovat s některými léky. Mezi ně patří:

- warfarin, přípravek používaný k prevenci tvorby krevních sraženin
- léky k léčbě epilepsie nebo záchvatů
- chloramfenikol, antibiotikum používané k léčbě ušní a oční infekce
- probenecid, lék užívaný k léčbě dny
- zidovudin, lék používaný k léčbě HIV (virus, který způsobuje AIDS)
- léky užívané k léčbě tuberkulózy, jako je isoniazid

- kyselina acetylsalicylová, salicyláty nebo jiné NSAID léky
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných srdečních onemocnění
- diuretika, označované také jako močopudné léky
- lithium, lék užívaný k léčbě některých typů deprese
- metotrexát, lék používaný k léčbě artritidy a některých typů rakoviny
- kortikosteroidy, jako je prednison a kortizon

Výše uvedené léky mohou být ovlivněny tímto přípravkem nebo mohou ovlivnit jeho účinnost.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím tohoto přípravku u lidí během těhotenství nejsou žádné zkušenosti. V souvislosti s podáváním NSAID u žen byly hlášeny vrozené abnormality, avšak nežádoucí účinky po užívání paracetamolu v těhotenství nebyly prokázány.

Pro ibuprofen

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 absolutně nutné. Pokud ibuprofen užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnížší 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 oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezů oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinu vystavit plod:

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

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu

Proto je Combogesic během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz bod 4.3).

Pro paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen užívajících paracetamol neukazuje na malformační, ani na fetoneonatalní 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 vylučuje do mateřského mléka, avšak v množstvích, která nejsou z klinického hlediska významná a dle dostupných literárních dat není kojení kontraindikováno.

Ibuprofen a jeho metabolity prostupují ve velmi malých množstvích do mateřského mléka. Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojení.

S ohledem na výše uvedené důkazy není nutné během krátkodobé léčby tímto přípravkem v doporučených dávkách přerušit kojení.

Fertilita

Užívání přípravku může poškodit ženskou fertilitu a nedoporučuje se ženám, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají problémy s otěhotněním nebo jsou vyšetřovány z důvodu neplodnosti, má být zváženo ukončení užívání přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích s tímto přípravkem nebyly zjištěny žádné další nežádoucí účinky než ty, které byly hlášeny v souvislosti s užitím paracetamolu a ibuprofenu samostatně mimo kombinaci.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti výskytu za použití následující konvence:

Velmi časté ($\geq 1/10$);

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému	Méně časté: Pokles hemoglobinu a hematokritu. Byly hlášeny krvácivé příhody (např. expistaxe, menoragie), i když příčinná souvislost s přípravkem nebyla prokázána. Velmi vzácné: Poruchy krvetvorby (agranulocytóza, anémie, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie s purpurou nebo bez purpury) byly hlášeny v souvislosti s užitím paracetamolu, ale nebyly v příčinné souvislosti s přípravkem.
Srdeční poruchy	Časté: Edémy, retence tekutin; retence tekutin obvykle zmizí ihned po přerušení léčby. Velmi vzácné: Palpitace, tachykardie, arytmie byly hlášeny. V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny hypertenze a srdeční selhání.
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné: Vertigo Časté: Tinnitus (u přípravků obsahujících ibuprofen)
Poruchy oka	Méně časté: Amblyopie (rozmazané a/nebo snížené vidění, skotom a/nebo změny barevného vidění), obvykle zmizí po vysazení léčby. Každý pacient s očními potížemi má být vyšetřen oftalmologem, včetně centrální oblasti vidění.
Gastrointestinální poruchy	Časté: Bolesti břicha, diarrhoea, dyspepsie, nauzea, břišní diskomfort a zvracení

	Méně časté: Flatulence a konstipace, žaludeční vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, s příznaky meléna a hemateméza, někdy fatální zejména u starších pacientů. Po podání byly hlášeny ulcerózní stomatitida a exacerpace ulcerózní kolitidy a Crohnova nemoc. Méně často byla pozorována gastritida a pankreatitida.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné: Únava a malátnost
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné: Abnormální funkce jater, hepatitida a žloutenka. Při předávkování paracetamolem může dojít k akutnímu jaternímu selhání, jaternímu selhání, jaterní nekróze či poškození jater.
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné: Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně kožní vyrážky spojené s přecitlivělostí na sympatomimetika. Méně časté: Sérová nemoc, syndrom lupus erythematosus, Henoch-Schönleinova vaskulitida, angioedém – u těchto dalších alergických reakcí však nebyla prokázána příčinná souvislost s přípravkem.
Vyšetření	Časté: Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a abnormální jaterní funkční testy v souvislosti s užitím paracetamolu. Zvýšená hladina kreatininu a zvýšení urey v krvi Méně časté: Zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení krevní kreatinfosfokinázy, snížení hladiny hemoglobinu a zvýšení počtu krevních destiček
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi vzácné: Metabolická acidóza; z důvodu užití kombinace více přípravků není kauzalita zřejmá. Metabolická acidóza nastala po užití 75 g paracetamolu, 1,95 g kyseliny acetylsalicylové a malého množství tekutého čisticího prostředku. Pacient měl také záchvaty, které mohly přispět ke zvýšení hladiny laktátu indikující metabolickou acidózu. Metabolické nežádoucí účinky zahrnovaly hypokalemii. Metabolické nežádoucí účinky v souvislosti s metabolickou acidózou byly spojeny s těžkým předávkováním paracetamolem. Méně časté: Gynekomastie, hypoglykemické reakce
Poruchy nervového systému	Časté: Závratě, bolesti hlavy, nervozita Méně časté: Deprese, insomnie, zmatenost, emoční labilita, somnolence, aseptická meningitida s horečkou a kómatem Vzácné: Parestezie, halucinace, neobvyklé sny

	Velmi vzácné: Paradoxní stimulace, optická neuritida, zhoršení psychomotoriky, extrapyramidové účinky, tremor a křeče
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: Retence moči Velmi vzácné: Různé formy nefrotoxicity, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu a akutního a/nebo chronického renálního selhání. Nežádoucí renální účinky jsou nejčastěji pozorovány po předávkování, po chronickém zneužívání (často užitím více analgetik) nebo v souvislosti s hepatotoxicitou paracetamolu. K akutní tubulární nekróze nejčastěji dochází v souvislosti s jaterním poškozením, ve vzácných případech však samostatně. V souvislosti s chronickým užíváním paracetamolu bylo pozorováno riziko karcinomu ledvin. Výsledky jedné kontrolované studie u pacientů v konečné fázi léčby nasvědčují, že dlouhodobé užívání paracetamolu výrazně zvyšuje riziko terminálního onemocnění ledvin, zejména u pacientů užívajících více než 1000 mg denně.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté: Zhuštěná sekrece respiračního traktu Velmi vzácné: Respirační reaktivace zahrnující astma, exacerbaci astmatu, bronchospasmus a dyspnoe
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Vyrážka (včetně makulopapulózního typu), pruritus Velmi vzácné: Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Byly hlášeny velmi vzácné případy závažných kožních reakcí, jako je exfoliativní dermatitida a bulózní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Není známo: Hypersenzitivní syndrom s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza.

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Symptomy

Paracetamol

Po předávkování paracetamolem může dojít k poškození jater až jaternímu selhání. Příznaky předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin jsou bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po užití. Může dojít k abnormalitám metabolismu glukózy a metabolické acidóze. Při těžké otravě paracetamolem může nastat selhání jater, encefalopatie, kóma až smrt. K akutnímu renálnímu selhání s akutní tubulární nekrózou může dojít i bez přítomnosti závažného poškození jater. Byly hlášeny poruchy srdečního rytmu. V důsledku nadměrného množství toxického metabolitu může dojít u dospělých užívajících ≥ 10 g paracetamolu k poškození jater.

Ibuprofen

Mezi příznaky předávkování ibuprofenem patří nevolnost, bolesti břicha a zvracení, závratě, křeče a ve vzácných případech ztráta vědomí. Mohou nastat klinické příznaky předávkování ibuprofenem, jako ochromení centrálního nervového a respiračního systému. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy.

Léčba

Paracetamol

V důsledku možného poškození jater je okamžité zahájení léčby při předávkování nezbytné, a to i bez zjevných příznaků, které se mohou objevit po několika hodinách či opožděně po několika dnech. Okamžité lékařské vyšetření se doporučuje u pacientů, kteří užili $\geq 7,5$ g paracetamolu v posledních 4 hodinách. Ke zvrácení možného poškození jater je nutné co nejdříve zahájit léčbu antidoty, jako je N-acetylcystein (intravenózně) nebo methionin (perorálně).

Léčba N-acetylcysteinem je nejefektivnější, pokud je zahájena během prvních 8 hodin po předávkování, účinnost prudce klesá mezi 8 a 16ti hodinami po předávkování. V minulosti se předpokládalo, že zahájení léčby po více než 15ti hodinách po předávkování nemá žádný význam a naopak zvyšuje riziko jaterní encefalopatie. Nicméně nyní bylo prokázáno, že pozdní podání je bezpečné a studie u pacientů léčených až 36 hodin po předávkování naznačuje příznivé výsledky i 15 hodin po předávkování. Intravenózní podání N-acetylcysteinu pacientům s fulminantním selháním jater navíc prokázalo snížení morbiditu a mortality.

Zahajovací dávka 150 mg/kg N-acetylcysteinu v 200 ml 5% glukózy se podává intravenózně během 15 minut, následuje i.v. infuze 50 mg/kg v 500 ml 5% glukózy po dobu 4 hodin a poté 100 mg/kg v 1000 ml 5% glukózy. Intravenózně podaný objem musí být u dětí upraven.

Methionin se užívá perorálně v dávce 2,5 g každé 4 hodiny až do dávky 10 g. Léčba methioninem musí být zahájena do 10 hodin po užití paracetamolu, jinak nebude účinná a může dojít ke zhoršení poškození jater.

Symptomy závažných příznaků nemusí být zřejmé 4 až 5 dnů po předávkování, proto je zapotřebí pacienti pečlivě sledovat po delší dobu.

Ibuprofen

V případě akutního předávkování ibuprofenem je třeba vyvolat zvracení nebo provést výplach žaludku; pokud však uplynula více než hodina po předávkování, malé množství látky v těle pravděpodobně zůstane. Vzhledem k tomu, že je látka acidní a vylučuje se močí, je teoreticky prospěšné podat alkalické substance a podpořit diurézu. Kromě podpůrných opatření může perorální podání aktivního uhlí snížit absorpci a reabsorpci tablet ibuprofenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: paracetamol, kombinace kromě psycholeptik

ATC kód: N02BE51

Mechanismus účinku

Přestože nelze jasně definovat přesné místo a mechanismus analgetického účinku paracetamolu, pravděpodobně vyvolává analgezii zvýšením prahu bolesti. Potenciální mechanismus může zahrnovat inhibici oxidu dusnatého zprostředkovanou různými receptory neurotransmiterů, včetně N-methyl-D-aspartátu a substance P.

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové s analgetickým, protizánětlivým a antipyretickým účinkem. Stejně jako u ostatních NSAID jsou terapeutické účinky této látky dány inhibicí cyklooxygenázy, s následným snížením syntézy prostaglandinů.

Experimentální 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 studii, 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

Na základě modelu akutní pooperační bolesti zubů byly provedeny randomizované dvojité zaslepené studie s kombinací. Studie prokázaly, že:

- Combogesic měl po více než 48 hodinách rychlejší nástup účinku než kterákoli z obou léčivých látek a vykazoval silnější analgezii než při užití stejné denní dávky paracetamolu ($p = 0,007$ v klidu, $p = 0,006$ v činnosti) a ibuprofenu ($p = 0,003$ v klidu, $p = 0,007$ v činnosti)
- Všechny tři hodnocené dávky (polovina tablety nebo 1 tableta nebo 2 tablety) byly účinné ve srovnání s placebem ($p = 0,004 - 0,002$) a nejvyšší dávka (2 tablety) měla největší počet léčebných odpovědí (50%), nejnižší maximální hodnocení bolesti VAS, nejdelší čas na užití záchranné medikace a nejnižší % pacientů vyžadující záchrannou medikaci. Všechna tato opatření jsou významně odlišná od placeba ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Paracetamol i ibuprofen se snadno vstřebávají z gastrointestinálního traktu a maximální plasmatické koncentrace se dosahuje asi za 10 až 60 minut po p.o. podání.

Rychlost a vstřebávání paracetamolu a ibuprofenu z kombinovaného produktu je mírně zpožděna při podání po jídle.

Distribuce

Stejně jako u každého přípravku, který obsahuje paracetamol, je i tento distribuován do většiny tělesných tkání.

Ibuprofen se silně váže (90-99%) na plazmatické proteiny.

Biotransformace

Paracetamol je extenzivně metabolizován v játrech a vylučován močí, převážně ve formě inaktivního glukuronidu a sulfátových konjugátů. Méně než 5 % paracetamolu se vyloučí v nezměněné formě. Metabolity paracetamolu obsahují minoritní hydroxylovaný intermediát, který má hepatotoxickou aktivitu. Tento aktivní intermediát se detoxikuje konjugací s glutathionem, může se však kumulovat při předávkování paracetamolem, a pokud se neléčí, má potenciál způsobit vážné až nezvratné poškození jater.

Ve srovnání s dospělými se paracetamol u předčasně narozených dětí, novorozenců a malých dětí metabolizuje rozdílně, převážně ve formě sulfátových konjugátů.

Ibuprofen je extenzivně metabolizován na inaktivní složky v játrech, především glukuronidací.

Metabolické cesty paracetamolu a ibuprofenu jsou odlišné a neměly by být žádné lékové interakce, ve kterých by metabolismus jednoho ovlivňoval metabolismus druhého. Při formální studii s použitím lidských jaterních enzymů nebyly zjištěny žádné potenciální lékové interakce na metabolických cestách.

V jiné studii byl u zdravých dobrovolníků hodnocen účinek ibuprofenu na oxidativní metabolismus paracetamolu ve stavu nalačno.

Výsledky studie ukázaly, že ibuprofen nemění množství paracetamolu cestou oxidativního metabolismu, při podání paracetamolu samotného bylo množství paracetamolu a jeho metabolitů (glutathione-, mercapturate-, cysteine-, glucuronide- a sulfátů paracetamolu) podobné jako při současném podávání ibuprofenu (ve fixní kombinaci přípravku Combogesic). Tato studie objasnila, že podávání paracetamolu spolu s ibuprofenem nevyvolává žádná další jaterní rizika z hepatotoxického metabolitu (NAPQI).

Eliminace

Biologický poločas paracetamolu se pohybuje mezi 1–3 hodinami.

Oba inaktivní metabolity a malé množství nezměněného ibuprofenu jsou rychle a zcela vylučovány ledvinami, 95% podané dávky je vyloučeno močí během čtyř hodin po požití.

Biologický poločas ibuprofenu je asi 2 hodiny.

Farmakokinetický vztah

Specifické studie, které zkoumaly možné účinky paracetamolu na plasmatickou clearance ibuprofenu a naopak, neprokázaly žádné lékové interakce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita ibuprofenu a paracetamolu byla studována v pokusech na zvířatech. Nejsou k dispozici žádné nové důležité předklinické údaje, které by doplňovaly údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

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

Kukuřičný škrob

Předbobtnalý kukuřičný škrob

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Mastek

Potahová soustava Opadry OY-LS-58900 bílá obsahuje:

- Hypromelosa 2910/15 (E464)
- Monohydrát laktosy
- Oxid titaničitý (E 171)
- Makrogol 4000
- Dihydrát natrium-citrátu (E331)
- Mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Balení obsahuje 8, 10, 16, 20, 24, 30 nebo 32 potahovaných tablet v blistrech (250 mikrometrů PVC/25 mikrometrů Al fólie)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

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

07/073/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 1. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 11. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 6. 2023