

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combogesic 32 mg/ml + 9,6 mg/ml perorální suspenze

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje 32 mg paracetamolu a 9,6 mg ibuprofenu.

Pomocné látky se známým účinkem

Roztok maltitolu (E965) 250 mg/ml

Propylenglykol (E1520) 9,6 mg/ml

Natrium-benzoát (E211) 1 mg/ml

Sodík 1,23 mg/ml

Glycerol (E422) 150 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Viskózní růžová suspenze bez cizorodých látek s charakteristickou jahodovou příchutí

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Combogesic je indikován ke krátkodobé léčbě mírné až středně těžké akutní bolesti, kterou nelze u dětí ve věku 2–12 let, s tělesnou hmotností 12 kg a vyšší, zmírnit samotným paracetamolem nebo samotným ibuprofenem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

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

Má být použita co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků (viz bod 4.4).

##### *Pediatrická populace*

Combogesic je určen k použití u dětí ve věku od 2 let do 12 let.

Combogesic není určen k použití u dětí mladších 2 let a u dětí s tělesnou hmotností nižší než 12 kg.

Dávky mají být podávány každých 6 hodin podle potřeby, ne více než 4 dávky za 24 hodin.

U dětí do 10 let je nutné respektovat dávkování na základě tělesné hmotnosti a nikoli věku, který je přibližný a uvádí se pouze pro informaci.

Tělesná hmotnost	Věk (přibližný)	Dávka (ml)	Maximální denní dávka (ml)
12 – <14kg	2 roky	4,5	18
14 – <16kg	3 roky	5,5	22

<b>Tělesná hmotnost</b>	<b>Věk (přibližný)</b>	<b>Dávka (ml)</b>	<b>Maximální denní dávka (ml)</b>
16 – <18kg	4 roky	6	24
18 – <20kg	5 let	7	28
20 – <22kg	6 let	7,5	30
22 – <25kg	7 let	8,5	34
25 – <28kg	8 let	9,5	38
28 – <31kg	9 let	10,5	42
31 – <33kg	10 let	11,5	46
33–<40 kg*	11–12 let	12,5	50

\* U dětí nad 10 let již není vztah mezi hmotností a věkem homogenní v důsledku pubertálního vývoje, který má různý dopad na tělesnou hmotnost v závislosti na pohlaví a individuálních charakteristikách.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin a jater

#### *Porucha funkce ledvin*

Opatrnosti je třeba u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. Dávkování je třeba posuzovat individuálně. U těchto pacientů má být dávka co nejnižší a funkce ledvin má být monitorována (viz bod 4.4). Léčba má být ukončena u pacientů, u kterých se rozvine těžké selhání ledvin.

Tento přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce jater*

Opatrnosti je třeba u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo Gilbertovým syndromem. U pacientů se sníženou funkcí jater je třeba dávku posoudit individuálně a dávku snížit nebo prodloužit dávkovací interval (viz bod 4.4). Tento přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

### Způsob podání

#### Perorální podání

Před použitím je třeba lahvičku dobře protřepat. K natažení správného objemu v mililitrech se má použít kalibrovaná stříkačka (viz bod 6.5).

Návod k použití stříkačky:

1. Před použitím lahvičku protřepejte alespoň po dobu 10 sekund.
2. Zatlačte stříkačku pevně do zátky (otvoru) v hrdle lahvičky.
3. Pro naplnění stříkačky otočte lahvičku dnem vzhůru. Zatímco držíte stříkačku na místě, jemně stáhněte píst dolů a natáhněte lék ke správné značce na stříkačce.
4. Otočte lahvičku do původní polohy a poté jemným pootočením vyjměte stříkačku ze zátky lahvičky.
5. Vložte konec stříkačky do úst dítěte, obvykle na stranu úst mezi dásně a tvář. Stlačte píst dolů, abyste pomalu a jemně uvolnili lék.
6. Pokud Vám výše uvedená tabulka doporučuje podat více než 5 ml léku, opakujte kroky 2 až 5, abyste podali správné množství léku.
7. Po použití pevně nasadte uzávěr na vrchní část lahvičky. Všechny léky uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
8. Umyjte stříkačku v teplé vodě a nechte oschnout.

### 4.3 Kontraindikace

- hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů, kteří měli astma, kopřivku nebo alergickou reakci po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků
- u pacientů s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/hemoragií (dvě nebo více různých epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí terapii NSAID
- u pacientů se závažným srdečním selháním (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, poruchami srážlivosti a se zvýšeným sklonem ke krvácení
- během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6)
- u pacientů se závažnou dehydratací (způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin)
- při současném užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně (viz bod 4.5).
- při současném užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol (viz bod 4.5).

### 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 přípravek je určen ke krátkodobému užívání a nedoporučuje se jej užívat déle než 3 dny. Je třeba se vyvarovat souběžného použití přípravku Combogesic s jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2.

Aby se předešlo riziku předávkování:

- současně se nesmí užívat žádné jiné přípravky obsahující paracetamol
- současně se nesmí užívat žádné jiné přípravky obsahující ibuprofen
- za žádných okolností nesmí být překročena maximální dávka

#### *Porucha funkce jater*

Užívání paracetamolu ve vyšších, než doporučených dávkách může vést k hepatotoxicitě, a dokonce k selhání jater až úmrtí.

U pacientů se známkami zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů s těžkým selháním jater musí být léčba ukončena (viz bod 4.2).

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. 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 symptomy 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.

Užívání více denních dávek najednou může vážně poškodit játra; v takovém případě ne vždy dojde k bezvědomí. Je však třeba okamžitě vyhledat lékařskou pomoc kvůli riziku nevratného poškození jater (viz bod 4.9).

Opatrnost se doporučuje v případě následujících rizikových faktorů, které mohou snížit práh jaterní toxicity paracetamolu. V těchto případech má být dávka upravena a maximální denní dávka nesmí být u těchto pacientů v žádném případě překročena (viz bod 4.2):

- středně těžká renální insuficience (může vést ke kumulaci konjugovaných sloučenin)
- mírná až středně závažná jaterní insuficience (včetně Gilbertova syndromu)
- akutní hepatitida
- současná léčba léčivými přípravky ovlivňujícími jaterní funkce
- nedostatek glukóza-6-fosfátdehydrogenázy
- hemolytická anemie
- dehydratace, hypovolemie
- chronická podvýživa, anorexie, bulimie nebo kachexie (nízké zásoby jaterního glutathionu)
- pacienti, kteří konzumují mnoho látek, které indukují jaterní enzymy (alkohol, barbituráty, antikonvulziva); v těchto případech může kumulace toxických metabolitů paracetamolu exacerbovat nebo způsobit jaterní léze (viz bod 4.5).

#### *Porucha funkce ledvin*

Paracetamol lze použít u pacientů s chronickým onemocněním ledvin bez úpravy dávkování. Riziko toxicity paracetamolu u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin je minimální.

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

#### *Současné použití ACE inhibitorů 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.

#### *Hematologické účinky*

Vzácně byly hlášeny případy krevní dyskrázie. 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

lčbě, protože u pacientů s hemostatickými poruchami může být vliv na prodloužení krvácivosti zesílený.

#### *Gastrointestinální krvácení, vředy a perforace*

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).

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 bod 4.5), má být zváženo současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy) (viz níže a bod 4.5).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, musí zejména v počátečních stádiích léčby hlásit jakékoli neobvyklé příznaky v oblasti zažívacího traktu (zejména krvácení do gastrointestinálního traktu).

U pacientů, kteří současně užívají léčivé přípravky, které mohou zvýšit riziko vředů nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulantia jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová, je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Pokud se u pacientů užívajících ibuprofen objeví gastrointestinální krvácení nebo vředy, musí být léčba ukončena.

NSAID se mají používat s opatrností u pacientů s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože tyto stavy mohou být exacerbovány (viz bod 4.8). Vzhledem k ibuprofenové složce má být Combogesic podáván s opatrností pacientům s porfyrií a planými neštovicemi.

#### *Trombotické kardiovaskulární příhody*

Klinické studie ukazují 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 neukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např.  $\leq 1200$  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).

#### *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*

V souvislosti s užíváním NSAID byly ojediněle hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální. Tyto reakce zahrnovaly exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8). Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na počátku léčby, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Ibuprofen musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoliv jiná známka hypersenzitivity.

### *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 pozorovány nežádoucí oftalmologické účinky. Pacienti, u nichž dojde během léčby přípravkem obsahujícím ibuprofen k poruše vidění, mají podstoupit oftalmologické vyšetření, zahrnující vyšetření centrální zorného pole.

### *Aseptická meningitida*

Vzácně byl během léčby ibuprofenem pozorován výskyt symptomů aseptické meningitidy, zpravidla, ale ne výhradně, u pacientů se systémovým lupus erythematodes (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 falešně pozitivní výsledky. Falešně pozitivním výsledkům lze předejít 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.

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

### *Horečka*

Nebyly provedeny žádné klinické studie, které by konkrétně zhodnotily bezpečnost nebo účinnost použití tohoto kombinovaného přípravku s fixní dávkou ke snížení vysoké horečky. Tento přípravek není indikován pro použití v léčbě snížení vysoké horečky.

### *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 exacerbaci onemocnění nebo adrenální insuficienci 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.

Existují určité důkazy, že léky, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů mohou poškodit fertilitu u žen působením na ovulaci. Tento jev je reverzibilní, odezní po ukončení léčby. (viz bod 4.6)

#### *Pomocné látky*

Tento léčivý přípravek obsahuje 250 mg/ml roztoku maltitolu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na dávku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 9,6 mg propylenglykolu v jednom ml, což odpovídá až 16 mg/kg/den.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Tento léčivý přípravek je kontraindikován při současném užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové vyšších než 75 mg denně a s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol (viz bod 4.3).

Byly zaznamenány následující interakce paracetamolu s jinými léčivými přípravky:

- antikoagulancia (warfarin) - v případě užívání paracetamolu a antikoagulancií delší dobu může být nutné snížit dávkování. V tomto případě se doporučuje pravidelná kontrola INR.
- absorpce paracetamolu je zvýšena látkami, které urychlují vyprazdňování žaludku, např. metoklopramid nebo domperidon
- 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 (barbituráty, karbamazepin, fenytoin, primidon)
- při podávání s probenecidem může být ovlivněno vylučování paracetamolu a změněny plazmatické koncentrace. V případě současné léčby probenecidem je třeba zvážit snížení dávky paracetamolu.
- působení cholestyraminu může zpomalit absorpci paracetamolu, a proto nemá být podáván během 1 hodiny od podání paracetamolu
- u pacientů užívajících isoniazid samostatně nebo s jinými léky na tuberkulózu, jako je rifampicin, 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. Současné podávání paracetamolu a zidovudinu může vyvolat neutropenii a hepatotoxicitu. U pacientů léčených zidovudinem je třeba se vyvarovat častého užívání paracetamolu.
- vzhledem k možné indukci jaterního metabolismu může paracetamol vyvolat snížení biologické dostupnosti lamotriginu s možným snížením terapeutického účinku

- 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:

- protideštičkové látky a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) - zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4)
- antikoagulancia, včetně warfarinu - ibuprofen interferuje se stabilitou 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
- nesteroidní protizánětlivé léky mohou snižovat účinek diuretik a antihypertenziv. Diuretika mohou také zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. dehydratovaní pacienti nebo starší pacienti se zhoršenou funkcí ledvin) může současné užívání ACE inhibitoru, blokátoru beta-receptorů nebo antagonisty angiotenzinu-II s inhibitorem cyklooxygenázy vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto se taková kombinace má používat pouze s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být poučeni, aby udržovali dostatečný příjem tekutin, a při zahájení kombinované léčby je třeba zvážit pravidelné sledování funkce ledvin. Současné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalemii.
- ibuprofen snižuje clearance methotrexátu
- ibuprofen může zvýšit plazmatické hladiny srdečních glykosidů
- ibuprofen může zvýšit riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, zejména pokud spolupůsobí kortikosteroidy
- při současném podávání některých nesteroidních protizánětlivých léků se zvyšuje riziko nefrotoxickeho účinku cyklosporinu. Stejně tak nelze tento účinek vyloučit u kombinací cyklosporinu s ibuprofenem.
- NSAID mohou zvyšovat účinky derivátů sulfonylurey. U pacientů se současným podáváním derivátů sulfonylurey a ibuprofenu byly hlášeny vzácné případy hypoglykemie. Při současném užívání ibuprofenu a derivátů sulfonylurey se jako preventivní opatření doporučuje sledování hladiny glukózy v krvi.
- NSAID mohou snižovat eliminaci aminoglykosidů
- současné užívání ibuprofenu s fenytoinem může zvýšit sérovou hladinu fenytoinu
- při současném podávání takrolimu s ibuprofenem se zvyšuje riziko nefrotoxicity
- zvýšené riziko hematologické toxicity při podávání NSAID se zidovudinem. Existují důkazy naznačující vyšší riziko hemartrózy a hematomu u HIV pozitivních hemofilických pacientů, kteří současně užívají zidovudin s ibuprofenem.
- léčivé přípravky obsahující probenecid nebo sulfinpyrazon mohou zpomalit vylučování ibuprofenu
- experimentální údaje z testů na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko epileptických záchvatů spojených s chinolonovými antibiotiky. U pacientů současně užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku epileptických záchvatů.
- současné užívání ibuprofenu a inhibitorů CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrátu CYP2C9). V jedné studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) byla prokázána o 80–100 % vyšší expozice S(+) ibuprofenu. Při současném podávání

silných inhibitorů CYP2C9 je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu, zejména pokud jsou vysoké dávky ibuprofenu podávány společně s vorikonazolem nebo flukonazolem.

- Ginkgo biloba může zvýšit riziko krvácení při užívání NSAID
- pokud jsou NSAID užívána během 8–12 dnů po podání mifepristonu, mohou snížit účinek mifepristonu
- současné užívání s ritonavirem může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací NSAID
- alkohol, bisfosfonáty a oxpentifilin (pentoxifylin) mohou zesílit nežádoucí účinky na trávicí trakt a riziko krvácení a ulcerací

### Kyselina acetylsalicylová

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

Experimentální údaje ukazují 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 občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).

### Účinky na laboratorní testy

Paracetamol může interferovat s laboratorními testy na kyselinu močovou v séru, které využívají kyselinu fosfowolframovou a také může mít vliv na testy určující hladinu cukru v krvi pomocí glukóza-oxidázy-peroxidázy.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

S použitím tohoto přípravku u lidí během těhotenství nejsou žádné zkušenosti.

#### *Ibuprofen*

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratu, kardiálních malformací a gastroschízy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací 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 podání inhibitoru syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení preimplantačních a postimplantačních ztrát a embryofetální letalitě. U zvířat, kterým byl v průběhu období organogeneze podáván inhibitor syntézy prostaglandinů, byla navíc hlášena zvýšená 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 absolutně 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 oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu 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 ibuprofen během třetího trimestru těhotenství kontraindikován (viz body 4.3 a 5.3).

#### *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 nejnižší účinné dávce, po co nejkratší možnou dobu a s co nejnižší 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, se má zvážit ukončení užívání 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 pacientů objeví, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích s potahovanými tabletami s paracetamolem 500 mg/ibuprofenem 150 mg u dospělých a perorální suspenzí (Combogesic) s paracetamolem 32 mg/ml a ibuprofenem 9,6 mg/ml u dětí 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:

1. Velmi časté ( $\geq 1/10$ );
2. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
3. Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )
4. Vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ )
5. Velmi vzácné ( $< 1/10000$ )
6. Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekce a infestace	<b>Velmi vzácné:</b> Exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy)
Poruchy krve a lymfatického systému	<b>Méně časté:</b> Pokles hemoglobinu a hematokritu, epizody krvácení (např. epistaxe, menoragie)

	<b>Velmi vzácné:</b> Poruchy krvetvorby (agranulocytóza, anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie s purpurou nebo bez purpury)
Poruchy imunitního systému	<b>Méně časté:</b> Sérová nemoc, syndrom lupus erythematoses, Henochova-Schönleinova vaskulitida <b>Velmi vzácné:</b> Hypersenzitivní reakce včetně kožní vyrážky a zkřížené senzitivity na sympatomimetika
Poruchy metabolismu a výživy	<b>Méně časté:</b> Gynecomastie, hypoglykemické reakce <b>Velmi vzácné:</b> Hypokalemie, metabolická acidóza <sup>1</sup>
Poruchy nervového systému	<b>Časté:</b> Závrať, bolest hlavy, nervozita <b>Méně časté:</b> Deprese, insomnie, zmatenost, emoční labilita, somnolence, aseptická meningitida s horečkou a kómatem <b>Vzácné:</b> Parestezie, halucinace, neobvyklé sny <b>Velmi vzácné:</b> Paradoxní stimulace, optická neuritida, zhoršení psychomotoriky, extrapyramidové účinky, tremor a křeče
Poruchy oka	<b>Méně časté:</b> Amblyopie <sup>2</sup>
Poruchy ucha a labyrintu	<b>Časté:</b> Tinnitus <b>Velmi vzácné:</b> Vertigo
Srdeční poruchy	<b>Časté:</b> Edémy, retence tekutin <b>Velmi vzácné:</b> Palpitace, tachykardie, arytmie a další srdeční dysrytmie, hypertenze, srdeční selhání
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<b>Méně časté:</b> Zhuštěná sekrece respiračního traktu. U dětí podstupujících tonzilektomii byl hlášen stridor. Hypoxemie <b>Velmi vzácné:</b> Astma, exacerbace astmatu, bronchospasmus a dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	<b>Časté:</b> Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, žaludeční nevolnost a zvracení, plynatost, zácpa, okultní krvácení, které může ve výjimečných případech způsobit anemii <b>Méně časté:</b> Peptický/gastrointestinální vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení, se symptomy melény <sup>3</sup> , ulcerózní stomatitida a exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby, gastritida, pankreatitida a peptická vředová choroba <b>Velmi vzácné:</b> Ezofagitida, tvorba střevních membránovitých striktur
Poruchy jater a žlučových cest	<b>Velmi vzácné:</b> Poškození jater, zejména při dlouhodobé léčbě, jaterní selhání, abnormální funkce jater, hepatitida a žloutenka <sup>4</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<b>Časté:</b> Vyrážka (včetně makulopapulózního typu), pruritus <b>Méně časté:</b> Angioedém <b>Vzácné:</b> Urtikárie <b>Velmi vzácné:</b> Alopecie, hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita, exfoliativní dermatitida, bulózní reakce včetně erythema multiforme, Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy. Může dojít k závažným infekčním komplikacím s poškozením kůže a měkkých tkání během infekce varicelly.

	<b>Není známo:</b> Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy ledvin a močových cest	<b>Méně časté:</b> retence moči <b>Vzácné:</b> Poškození tkáně ledvin (papilární nekróza) <sup>5</sup> <b>Velmi vzácné:</b> Sterilní pyurie (zakalená moč), nefrotoxicita v různých formách, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu a akutního a chronického selhání ledvin <sup>6</sup>  Zvýšené riziko karcinomu ledvin, zvýšené riziko terminálního onemocnění ledvin u pacientů užívajících více než 1000 mg denně
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<b>Méně časté:</b> Pyrexie <b>Velmi vzácné:</b> Únava a malátnost
Vyšetření	<b>Časté:</b> Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a abnormální jaterní funkční testy v souvislosti s užitím paracetamolu  Zvýšená hladina kreatininu a zvýšení urey v krvi <b>Méně časté:</b> Zvýšení aspartátaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny hemoglobinu a zvýšení počtu krevních destiček <b>Vzácné:</b> Zvýšení koncentrace kyseliny močové v krvi
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<b>Méně časté:</b> Pooperační krvácení po tonsilektomii

- Po masivním předávkování paracetamolem byla hlášena metabolická acidóza.
- Rozmazané a/nebo zhoršené vidění, skotomy a/nebo změny barevného vidění, obvykle reverzibilní po ukončení léčby
- Peptický/gastrointestinální vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení s příznaky melény nebo hematemy jsou někdy fatální, zejména u starších osob
- Při předávkování může paracetamol způsobit akutní jaterní selhání, jaterní selhání, jaterní nekrózu a poškození jater.
- Poškození ledvinové tkáně (papilární nekróza), zejména při dlouhodobé léčbě
- Nežádoucí účinky na ledviny jsou nejčastěji pozorovány po předávkování, po chronickém zneužívání (často s více analgetiky) nebo ve spojení s hepatotoxicitou související s paracetamolem.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den u dospělých), 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

### Symptomy

#### Paracetamol

Po předávkování paracetamolem může dojít k poškození nebo dokonce selhání jater, zejména u malých dětí, v případě jaterní nebo renální insuficience, chronické podvýživy nebo použití enzymatických induktorů. 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. K poškození jater v důsledku nadměrného množství toxického metabolitu může dojít u dospělých, kteří užili 10 g paracetamolu nebo více, nebo u dětí, které užily 150 mg/kg paracetamolu.

Bylo také pozorováno zvýšení aminotransferáz (ALT, AST), laktátdehydrogenázy a bilirubinu s prodloužením protrombinového času (12 až 48 hodin po požití).

Práh jaterní toxicity může být snížen při přítomnosti jednoho z výše uvedených rizikových faktorů.

#### Ibuprofen

Mezi příznaky patří nauzea, bolest břicha a zvracení, závrať, 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.

Urgentní postup:

- Okamžitá hospitalizace
- Odběr krve ke stanovení počáteční plazmatické koncentrace paracetamolu
- Je třeba zvážit výplach žaludku
- Podání aktivního uhlí, pokud možno do jedné hodiny po požití
- Podání antidota acetylcysteinu (intravenózně), které je třeba zavést co nejdříve, pokud možno do 8 hodin po požití. Acetylcystein je nejúčinnější, pokud je podán během prvních 8 hodin po předávkování a účinek se postupně snižuje mezi 8. a 16. hodinou. Dříve se mělo za to, že zahájení léčby po více než 15 hodinách od předávkování není přínosné a mohlo by případně zhoršit riziko jaterní encefalopatie. Nyní se však ukázalo, že pozdní podání je bezpečné, a studie pacientů léčených až 36 hodin po požití naznačují, že příznivých výsledků lze dosáhnout i po 15 hodinách. Kromě toho se ukázalo, že podávání intravenózního acetylcysteinu pacientům, u kterých se již rozvinulo fulminantní jaterní selhání, snižuje morbiditu a mortalitu.

Počáteční dávka 150 mg/kg acetylcysteinu ve 200 ml 5% glukózy se podává intravenózně během 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 musí být u dětí upraven.

## 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 podpurných opatření může perorální podání aktivního uhlí snížit absorpci a reabsorpci tablet ibuprofenu.

Závažné příznaky se nemusí projevit dříve než za 4 nebo 5 dnů po předávkování a pacienti mají být po delší dobu pečlivě sledováni.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

ATC kód: N02BE51

Farmakoterapeutická skupina: Jiná analgetika a antipyretika; paracetamol, kombinace kromě psycholeptik.

#### Mechanismus účinku

Přestože nelze jasně definovat přesné místo a mechanismus analgetického účinku paracetamolu, pravděpodobně vyvolává analgezií 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 situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

#### *Klinické studie*

U zdravých dospělých byla provedena otevřená zkřížená studie s jednou dávkou, jejímž cílem bylo porovnat farmakokinetiku přípravku Combogesic s příbuzným přípravkem určeným pro dospělé, paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg potahované tablety. Tato studie zjistila, že:

- Celková expozice paracetamolu a ibuprofenu (plocha pod křivkou; AUC) byla stejná u přípravku Combogesic a přípravku Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg potahované tablety.
- Maximální plazmatická koncentrace byla mírně vyšší u přípravku Combogesic, zatímco doba do dosažení maximální plazmatické koncentrace byla stejná.
- Potraviný snížovaly maximální plazmatickou koncentraci a zpožďovaly dobu dosažení maximální plazmatické koncentrace, zejména u paracetamolu.

Byly provedeny randomizované, dvojitě zaslepené studie s lékovou formou kombinovaného přípravku pro dospělé, s využitím modelu akutní zubní bolesti po operaci. Studie ukázaly, že:

- V průběhu 48 hodin měla kombinace paracetamol/ibuprofen 500 mg/150 mg potahované tablety rychlejší nástup účinku než kterákoliv z jeho dvou léčivých látek a poskytovala lepší

analgezií než stejná denní dávka paracetamolu ( $p=0,007$  v klidu,  $p=0,006$  při aktivitě) a ibuprofenu ( $p=0,003$  v klidu,  $p=0,007$  při aktivitě).

- Všechny tři hodnocené dávky (půl tablety nebo jedna tableta nebo dvě tablety) byly účinné ve srovnání s placebem ( $p=0,004-0,002$ ) a nejvyšší dávka (dvě tablety) měla největší míru odpovědi (50 %), nejnižší maximální skóre bolesti podle VAS, nejdelší dobu do podání záchranné medikace a nejnižší % pacientů vyžadujících záchrannou medikaci. Všechny tyto ukazatele se významně lišily od placeba ( $p<0,05$ ).

Randomizovaná, jednoslepá, paralelní skupinová studie porovnávala farmakokinetické profily, odezvu na dávku, analgetickou účinnost a bezpečnost vysoké a nízké dávky tohoto přípravku, Combogesic (paracetamol 32 mg/ml a ibuprofen 9,6 mg/ml perorální suspenze) u 251 dětí podstupujících tonzilektomii s adenoidektomií nebo bez ní (vysoká dávka: 15 mg/kg paracetamolu + 4,5 mg/kg ibuprofenu, nízká dávka: 12 mg/kg paracetamolu + 3,6 mg/kg ibuprofenu). V den operace byla pacientům 30 minut před operací podána nasycovací dávka (odpovídající dvojnásobku udržovací dávky). Po operaci byla studijní medikace podávána každých 4-6 hodin až do 4 dávek během 24 hodin. Tato studie zjistila, že:

- Podání vyšší dávky vedlo k dávkově úměrnému zvýšení expozice paracetamolu a ibuprofenu ve srovnání s nižší dávkou, přičemž průměrná  $C_{max}$  paracetamolu byla 22,7  $\mu\text{g/ml}$  a průměrná  $C_{max}$  ibuprofenu 29,2  $\mu\text{g/ml}$  ve skupině s vysokou dávkou. Průměrná  $AUC_{0-6h}$  ve skupině s vysokou dávkou byla 69,0  $\mu\text{g.h/ml}$  pro paracetamol a 79,4  $\mu\text{g.h/ml}$  pro ibuprofen. Vrcholové plazmatické koncentrace byly dosaženy ve stejnou dobu v obou skupinách (přibližně 1,4 hodiny pro obě složky).
- Méně pacientů léčených vysokou dávkou přípravku Combogesic vyžadovalo v den operace doplňkovou léčbu bolesti než pacientů léčených nízkou dávkou přípravku Combogesic (31,4 % vs. 47,7 %,  $p=0,019$ ).
- Oba dávkovací režimy poskytovaly první den po operaci rovnocennou analgezií.
- Bezpečnost přípravku Combogesic byla hodnocena do 10 dnů po operaci a bylo zjištěno, že je v obou léčebných skupinách rovnocenná.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

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

Ve studii s dětmi podstupujícími tonzilektomii vedlo perorální podání přípravku Combogesic před operací k dosažení maximálních plazmatických koncentrací paracetamolu a ibuprofenu přibližně po 80 minutách.

Rychlost a vstřebávání jak paracetamolu tak ibuprofenu z kombinovaného přípravku 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 nemělo by docházet k lékovým interakcím, 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 (glutathion-, merkapturát-, cysteine, glukuronid- a sulfátů paracetamolu) podobné jako při současném podávání ibuprofenu (ve fixní kombinaci přípravku Maxigesic®). Tato studie objasnila, že podávání paracetamolu spolu s ibuprofenem nevyvolává žádná další jaterní rizika z hepatotoxického metabolitu paracetamolu (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**

### *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 mutagením 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.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát kyseliny citronové (E330)

Glycerol (E422)  
Roztok maltitolu (E965)  
Polysorbát 80 (E433)  
Natrium-benzoát (E211)  
Dihydrát natrium-citrátu (E331)  
Sukralóza (E955)  
Vivapur MCG 591P (mikrokrytalická celulóza [E460] a sodná sůl karmelózy [E466])  
Xanthanová klovatina (E415)  
Ochucovací aroma\*  
Jahodové aroma\*  
Sladké aroma\*  
Vanilkové aroma\*  
Karmín (E120)  
Čištěná voda  
\*Obsahuje propylenglykol (E1520)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce při uchovávání při teplotě do 25 °C.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Combogesic je dostupný v jantarově zbarvených PET lahvičkách se zátkou obsahujících 100 ml nebo 200 ml suspenze s polyethylenovým šroubovacím dětským bezpečnostním uzávěrem. Polyethylenová/polypropylenová odměrná stříkačka o objemu 5 ml (s dělením po 0,5 ml a značkami po 0,1 ml) se používá pro podávání dávky.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky. Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

07/533/21-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 5. 2023

Datum posledního prodloužení registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 5. 2023