Sp. zn. sukls269831/2026, sukls269832/2026

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Combogesic 500 mg/150 mg prášek pro perorální roztok v sáčku

Combogesic 1000 mg/300 mg prášek pro perorální roztok v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje 500 mg paracetamolu a 150 mg ibuprofenu (jako ibuprofen-lysin).

Jeden sáček obsahuje 1000 mg paracetamolu a 300 mg ibuprofenu (jako ibuprofen-lysin).

Pomocné látky se známým účinkem

aspartam (62,5 mg v jednom sáčku), sacharóza (1542,0 mg v jednom sáčku)

aspartam (125,0 mg v jednom sáčku), sacharóza (3084,0 mg v jednom sáčku)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální roztok v sáčku

Světle žlutý až žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti u dospělých. Tento přípravek je zvláště vhodný u bolesti, kde nepřinesl úlevu samotný ibuprofen nebo paracetamol.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro perorální podání a pouze ke krátkodobému použití (ne déle než 3 dny).

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4). Pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud je nutné tento přípravek užívat déle než 3 dny, má se pacient poradit s lékařem.

Dospělí (s tělesnou hmotností >50 kg)

Combogesic 500 mg/150 mg

Obvyklá dávka je 1 až 2 sáčky každých 6 hodin podle potřeby, maximálně 6 sáčků za 24 hodin. Pokud dávka 1 sáček příznaky nezmírní, může se užít dávka maximálně 2 sáčky 3krát denně.

Combogesic 1000 mg/300 mg

Obvyklá dávka je 1 sáček každých 6 hodin podle potřeby, maximálně 3 sáčky za 24 hodin.

Interval mezi jednotlivými dávkami má být alespoň šest hodin. Maximální denní dávka 3000 mg paracetamolu a 900 mg ibuprofenu nesmí být překročena během 24 hodin.

V těchto případech, pokud lékař neurčí jinak, nesmí maximální denní dávka paracetamolu překročit 2 g:

- chronický alkoholismus
- dehydratace

- chronická podvýživa

Děti a dospívající do 18 let

Tento léčivý přípravek není určen k použití u dětí a dospívajících do 18 let.

Starší populace

Nejsou vyžadovány žádné zvláštní úpravy dávkování, nicméně u křehkých, nepohyblivých starších osob nebo u starších pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater, může být vhodné snížit množství nebo frekvenci dávkování (viz bod 4.4). U starších osob je zvýšené riziko závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je použití NSAID považováno za nezbytné, má být použita co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu. Pacient má být po dobu léčby NSAID sledován s ohledem na gastrointestinální krvácení.

Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin/jater je třeba postupovat opatrně. Dávka má být co nejnižší (viz bod 4.4). Tento přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3).

Způsob podání

Ke snížení nežádoucích účinků se doporučuje, aby pacienti užívali tento přípravek po jídle.

Combogesic se užívá rozpuštěním obsahu sáčku ve sklenici horké vody.

4.3 Kontraindikace

Tento přípravek je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů s těžkým srdečním selháním (třídy IV dle NYHA)
- u pacientů s alergickou reakci po užití kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (např.: bronchospamus, angioedém, astma, rhinitida nebo kopřivka) v anamnéze
- u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí terapii NSAID
- u pacientů s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/hemoragií (dvě nebo více různých epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- u pacientů s těžkým 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.)
- u pacientů se závažnou dehydratací

Současné užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou v denní dávce vyšší než 75 mg, salicyláty nebo jiné NSAID je kontraindikováno, viz též bod 4.5. Použití nízké dávky kyseliny acetylsalicylové se nedoporučuje (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k potlačení symptomů onemocnění (viz bod 4.2). Tento přípravek je určen ke krátkodobému užívání a nedoporučuje se jej užívat déle než 3 dny.

Aby se předešlo riziku předávkování (viz bod 4.3 a 4.9):

- nesmí se současně užívat jiné přípravky obsahující paracetamol
- nesmí se současně užívat jiné přípravky obsahující ibuprofen

Porucha funkce jater

Užívání paracetamolu ve vyšších, než doporučených dávkách může vést k hepatotoxicitě, a dokonce k selhání jater až 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 (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých se rozvine těžké selhání jater musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

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), musí 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 značné množství alkoholu, nemají tento léčivý přípravek užívat.

Porucha funkce ledvin

Paracetamol lze použít u pacientů s chronickým onemocněním ledvin bez úpravy dávkování. Riziko toxicity paracetamolu u pacientů se středně těžkou až těžkou 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>Současné použití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru pro angiotenzin, protizánětlivých léků a thiazidových diuretik</u>

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. Kombinace léčiv z těchto tří skupin musí být používána s opatrností zvláště u starších pacientů nebo pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava doporučeného dávkování u starších pacientů, kteří vyžadují léčbu paracetamolem. Nicméně je třeba věnovat zvýšenou pozornost při podávání ibuprofenu pacientům nad 65 let, protože by jej neměli užívat bez zvážení komorbidit a souběžné medikace, a to z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků, zejména srdečního selhání, gastrointestinálních ulcerací a poruchy funkce ledvin.

Hematologické účinky

Vzácně byly hlášeny případy krevní dyskrazie. 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 účinky

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, antikoagulancia jako je warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová, je třeba postupovat opatrně (viz bod 4.5).

Vzhledem k ibuprofenové složce má být Combogesic podáván s opatrností pacientům s anamnézou gastrointestinálního onemocnění (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) a též u pacientů s porfyrií.

U starších pacientů dochází ke zvýšené frekvenci nežádoucích účinků po užití NSAID, především gastrointestinálního krvácení nebo perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

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

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární 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. ≤ 1200 mg/den).

Při maximální denní dávce 1200 mg ibuprofenu jsou rizika popsána jako minimální. Doporučená maximální denní dávka u tohoto léčivého přípravku je 900 mg (Evropská léková agentura dospěla k závěru, že poměr přínosů a rizik neselektivních NSAID je pozitivní, říjen 2006).

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním nebo kardiovaskulárními rizikovými faktory jsou více ohroženi. K minimalizaci potencionálního rizika nežádoucích účinků u pacientů užívajících NSAID, zejména u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory, musí být použita co nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním mohou 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, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

Byly hlášeny případy Kounisova syndromu u pacientů léčených ibuprofenem (ve formě ibuprofen-lysinu). Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

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 ibuprofenu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) a akutní generalizovanou exantematózní pustulózu (AGEP), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). Většina těchto reakcí se vyskytla během prvního měsíce léčby. Pokud se objeví symptomy naznačující tyto reakce, je třeba ibuprofen okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (podle potřeby).

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.

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy

Případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (high anion gap metabolic acidosis, HAGMA) v důsledku pyroglutamové acidózy byly hlášeny u pacientů se závažným onemocněním, například těžkou poruchou funkce ledvin a sepsí, nebo u pacientů s podvýživou nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem

v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA v důsledku pyroglutamové acidózy se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. U pacientů s vícečetnými rizikovými faktory může být měření 5-oxoprolinu v moči užitečné k identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA.

Pomocné látky

Combogesic 500 mg/150 mg

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 sacharózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1542,0 mg sacharózy v 1 sáčku (celková hmotnost obsahu sáčku je 2,5 g). Toto je nutné vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 62,5 mg aspartamu v jedné dávce tj. 0,0625 g v jednom 2,5g sáčku.

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se fenylalanin hromadí, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Combogesic 1000 mg/300 mg

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 sacharózu: pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharózo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje 3084,0 mg sacharózy v 1 sáčku (celková hmotnost obsahu sáčku je 5 g). Toto je nutné vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 125 mg aspartamu v jedné dávce tj. 0,125 g v jednom 5g sáčku.

Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se fenylalanin hromadí, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tento léčivý přípravek je kontraindikován při současném užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol, ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou v dávce vyšší než 75 mg denně, salicyláty nebo s jinými protizánětlivými léky (NSAID) (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:

- antihypertenziva (ACE inhibitory, beta-blokátory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika: NSAID mohou snižovat účinky těchto léčivých přípravků. U některých pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (např. dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se zhoršenou funkcí ledvin) může současné podávání ACE inhibitoru, beta-blokátoru nebo antagonisty angiotenzinu II a látek inhibujících cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Proto má být tato kombinace podávána s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být dostatečně hydratovaní a po zahájení souběžné léčby a poté pravidelně je třeba zvážit sledování funkce ledvin. Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity NSAID.
- současné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalemii (je doporučena kontrola sérových hladin draslíku)
- protidestičkové 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
- ibuprofen může snižovat antihypertenzní účinek ACE inhibitorů, beta-blokátorů a diuretik a u pacientů užívajících tyto léky může způsobit natriurézu a hyperkalemii
- ibuprofen snižuje clearance methotrexátu
- ibuprofen může zvýšit plazmatické hladiny srdečních glykosidů
- ibuprofen může zvýšit riziko krvácení do gastrointestinálního traktu, zejména pokud spolupůsobí kortikosteroidy
- ibuprofen může prodloužit dobu krvácení u pacientů užívajících zidovudin
- ibuprofen může interagovat s probenecidem, antidiabetiky a fenytoinem

- ibuprofen může interagovat s takrolimem, cyklospsorinem, deriváty sulfonylurey, chinolony a inhibitory CYP2C9 (vorikonazol, flukonazol)
- cyklosporin: zvýšené riziko nefrotoxicity
- chinolonová antibiotika: u pacientů současně užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí
- deriváty sulfonylurey: klinické studie prokázaly interakce mezi NSAID a antidiabetiky (deriváty sulfonylurey). Byly hlášeny ojedinělé případy hypoglykemie u pacientů současně užívajících sulfonylureu a ibuprofen. Kontrola glykemie je doporučena jako preventivní opatření při současném užívání.
- takrolimus: možné zvýšené riziko nefrotoxicity při podávání s NSAID s takrolimem

Kyselina acetylsalicylová

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

Používání nízké dávky kyseliny acetylsalicylové se nedoporučuje. 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. Combogesic je kontraindikován během těhotenství v třetím trimestru, protože obsahuje složku ibuprofen.

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 přípravku Combogesic 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 Combogesic podáván, pokud to není absolutně nutné. Pokud Combogesic 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 přípravku Combogesic 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 přípravku Combogesic 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 body 4.3 a 5.3).

Paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen užívajících paracetamol neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly *in utero* vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné.

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 kojence.

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.

Existují určité důkazy, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinů, mohou způsobit poškození plodnosti žen tím, že ovlivňují ovulaci. Tento účinek je po vysazení léku reverzibilní.

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

Infekce a infestace	**Velmi vzácné**: exacerbace zánětů souvisejících s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy) v souvislosti s užíváním NSAID
Poruchy krve a lymfatického systému	**Méně časté**: pokles hemoglobinu a hematokritu, epizody krvácení (např. epistaxe, menoragie) **Velmi vzácné**: poruchy krvetvorby (agranulocytóza, anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie s purpurou nebo bez purpury)
Poruchy imunitního systému	**Méně časté**: jiné alergické reakce, sérová nemoc, syndrom lupus erythematodes, Henochova-Schönleinova vaskulitida **Velmi vzácné**: hypersenzitivní reakce včetně kožní vyrážky a zkřížené senzitivity na sympatomimetika **Neznámé:** anafylaktický šok
Poruchy metabolismu a výživy	**Méně časté**: gynekomastie, hypoglykemické reakce **Velmi vzácné**: metabolické nežádoucí účinky zahrnující hypokalemii **Neznámé:** metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Poruchy nervového systému	**Časté**: závrať, bolest 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 oka	**Méně časté**: vyskytla se amblyopie (rozmazané a/nebo snížené vidění, skotomy a/nebo změny barevného vidění), která po ukončení léčby obvykle ustoupila. Každý pacient s očními potížemi má podstoupit oftalmologické vyšetření, které zahrnuje i vyšetření centrálních zorných polí.
Poruchy ucha a labyrintu	**Časté**: tinnitus (u přípravků obsahujících ibuprofen) **Velmi vzácné**: vertigo
Srdeční poruchy	**Časté**: edémy, retence tekutin; retence tekutin obvykle rychle ustupuje po vysazení léku. **Velmi vzácné**: palpitace, tachykardie, arytmie a další srdeční dysrytmie, hypertenze, srdeční selhání **Neznámé:** Kounisův syndrom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	**Méně časté**: zhuštěná sekrece z respiračního traktu. **Velmi vzácné**: respirační reaktivita zahrnující: astma, exacerbaci astmatu, bronchospasmus a dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	**Časté**: bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, žaludeční potíže a zvracení **Méně časté**: plynatost a zácpa, peptický/gastrointestinální vřed, perforace nebo gastrointestinální krvácení, se symptomy melény, ulcerózní stomatitida a exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby. Méně často byla pozorována gastritida a hlášena pankreatitida **Velmi vzácné**: ezofagitida, tvorba střevních membránovitých striktur

Poruchy jater a žlučových cest	**Velmi vzácné**: abnormální funkce jater, hepatitida a žloutenka. Při předávkování může paracetamol způsobit akutní jaterní selhání, jaterní selhání, jaterní nekrózu a poškození jater,
Poruchy kůže a podkožní tkáně	**Časté**: vyrážka (včetně makulopapulózního typu), pruritus **Vzácné**: urtikárie, hyperhidróza **Velmi vzácné**: alopecie, hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky jako je exfoliativní dermatitida a bulózní reakce zahrnující erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu. **Není známo**: poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy ledvin a močových cest	**Méně časté**: retence moči **Velmi vzácné**: sterilní pyurie (zakalená moč). Nefrotoxicita v různých formách, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu a akutního a chronického selhání ledvin. Renální nežádoucí účinky jsou nejvíce pozorovány u předávkování, po chronickém abúzu (často při souběžném užívání více analgetik) nebo v souvislosti s hepatotoxicitou způsobenou paracetamolem. Akutní tubulární nekróza se objevuje v souvislosti s jaterním selháním, ale ve vzácných případech byla pozorována i samostatně. Zvýšené riziko karcinomu ledvin bylo spojeno s chronickým užíváním paracetamolu.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	**Velmi vzácné**: únava a malátnost
Vyšetření	**Časté**: zvýšená hladina alaninaminotransferázy, gamaglutamyltransferázy a abnormální jaterní funkční testy v souvislosti s užitím paracetamolu. Zvýšená hladina kreatininu a zvýšení urey v krvi **Méně časté**: zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, snížení hladiny hemoglobinu a zvýšení počtu krevních destiček

Popis vybraných nežádoucích účinků

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).

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

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 prostřednictvím webového formuláře: sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

Paracetamol

Po předávkování paracetamolem může dojít k poškození nebo dokonce selhání jater, zejména u starších pacientů a u malých dětí, v případě jaterní nebo renální insuficience, chronického alkoholismu, chronické podvýživy, použití enzymatických induktorů nebo u dospělých s tělesnou hmotností nižší než 50 kg. 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. Plazmatická koncentrace paracetamolu má být změřena 4 hodiny či později po jeho užití (dříve naměřené koncentrace jsou nespolehlivé). 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 těžkého 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).

Prahová hodnota pro jaterní toxicitu může být snížena 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.

Dlouhodobá léčba vyššími než doporučenými dávkami nebo předávkování může vést k renální tubulární acidóze a hypokalemii.

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 ≥ 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 16ti hodinami po předávkování. V minulosti se předpokládalo, že zahájení léčby po více než 15 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 morbidity a mortality.
- 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.
- Symptomatická léčba

Ibuprofen

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování volných dýchacích cest a monitorování srdečních a vitálních funkcí, dokud není stav stabilizovaný. Výplach žaludku je doporučen pouze do 60 minut od užití život ohrožující dávky. 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 pomoci snížit absorpci a reabsorpci ibuprofenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC kód: N02BE51 – Analgetika. Jiná analgetika a antipyretika.

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 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).

Předpokládá se, že přesný mechanismus účinku ibuprofenu spočívá v periferní inhibici cyklooxygenáz a následné inhibici syntézy prostaglandinů.

Klinické studie

Byly provedeny randomizované, dvojitě zaslepené studie s kombinovaným přípravkem ve formě tablet pro dospělé, s využitím modelu akutní zubní bolesti po operaci. Studie ukázaly, že při užití

ekvivalentních dávek je prášek pro perorální roztok z hlediska rychlosti a rozsahu absorpce (AUC) bioekvivalentní se srovnatelnými dávkami fixní kombinace ve formě potahovaných tablet:

- 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 analgezii 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 procento pacientů vyžadujících záchrannou medikaci. Všechny tyto ukazatele se významně lišily od placeba (p<0,05).

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 perorálním podání.

V klinických studiích porovnávajících absorpci přípravku ve formě sáčků pro přípravu horkého nápoje s ekvivalentní fixní kombinací ve formě tablet, vykazuje přípravek ve formě sáčků pro přípravu horkého nápoje vyšší maximální plazmatickou koncentraci paracetamolu a ibuprofenu, pokud je užíván nalačno. Celková expozice obou léčivých látek je bioekvivalentní s tabletovou formou přípravku.

Rychlost a absorpce paracetamolu i ibuprofenu z kombinovaného přípravku je po podání po jídle mírně opožděná.

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 Combogesic). 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

Toxikologický bezpečnostní profil ibuprofenu a paracetamolu byl stanoven na základě studií na zvířatech.

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. Neexistují žádné nové relevantní předklinické údaje, které by doplňovaly údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Aspartam (E 951)

Kurkumový extrakt 95%

Citronové aroma

Dihydrát natrium-citrátu

Granulovaná sacharosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Combogesic 500 mg/150 mg prášek pro perorální roztok se dodává v sáčku vytvořeném tepelným svařením dvou vícevrstvých fólií, v krabičkách obsahujících 10, 16 nebo 20 sáčků.

Combogesic 1000 mg/300 mg prášek pro perorální roztok se dodává v sáčku vytvořeném tepelným svařením dvou vícevrstvých fólií, v krabičkách obsahujících 10 sáčků.

Primární obalem jsou sáčky (papír, hliník, polyethylen).

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.

Combogesic se užívá rozpuštěním obsahu sáčku ve sklenici horké vody. Po rozpuštění tvoří žlutý roztok.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AFT Pharmaceuticals (EUR) Ltd, Sinnottstown Business Park, Sinnottstown Lane, Drinagh, Wexford, Y35 AKX 05, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Combogesic 500 mg/150 mg prášek pro perorální roztok v sáčku: 07/180/23-C

Combogesic 1000 mg/300 mg prášek pro perorální roztok v sáčku: 07/181/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 1. 2026

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 9. 2026