

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Migralgin 250 mg/250 mg/50 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky: 250 mg kyseliny acetylsalicylové, 250 mg paracetamolu, 50 mg kofeinu v jedné tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: 21,83 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé, bikonvexní, podlouhlé tablety o rozměrech 16×8 mm, bez půlicí rýhy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých a dospívajících od 12 let věku

- k akutní léčbě mírných až středně silných bolestí hlavy při záchvatech migrény s aurou nebo bez aury;
- k léčbě tenzní bolesti hlavy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí a dospívající od 12 let věku

Obvyklá dávka přípravku Migralgin je 1–2 tablety (což odpovídá 250–500 mg kyseliny acetylsalicylové, 250–500 mg paracetamolu a 50–100 mg kofeinu) užívaná až 3× denně, pokud je třeba. Interval mezi 2 dávkami má být minimálně 4 hodiny.

Maximální denní dávka je 6 tablet během 24 hodin (což odpovídá 1 500 mg kyseliny acetylsalicylové, 1 500 mg paracetamolu a 300 mg kofeinu).

Pediatrická populace

Tento přípravek není určen k použití u dětí do 12 let věku.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

U pacientů se sníženou funkcí ledvin se doporučuje prodloužit dávkovací interval. V případě středně závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 30–50 ml/min) má být minimální interval mezi

dvěma dávkami 6 hodin. V případě závažné poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) je užívání přípravku Migralgin kontraindikováno.

Porucha funkce jater

Doporučuje se nepodávat těmto pacientům maximální dávky a dodržovat interval mezi dávkami minimálně 6 hodin. V případě závažné poruchy funkce jater je užívání přípravku Migralgin kontraindikováno.

Starší pacienti

Pokud není zhoršená funkce ledvin nebo jater, není nutné dávkování upravovat.

Způsob podání

Tablety mají být užívány rozpuštěné v malém množství tekutiny, nebo celé (nerozžvýkané) s dostatečným množstvím tekutiny.

Migralgin se nemá užívat déle než 3–4 dny a nemá se užívat ve vysokých dávkách bez porady s lékařem nebo zubním lékařem.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Migralgin se nesmí užívat:

- při hypersenzitivitě na kyselinu acetylsalicylovou, paracetamol, kofein nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- při hypersenzitivitě na salicyláty nebo jiné NSAID, které po podání způsobily astma, kopřivku, nosní polypy, angioedém a jiné alergické reakce;
- u pacientů s aktivními gastrointestinálními vředy;
- u pacientů se závažnou poruchou funkce jater;
- u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min);
- u pacientů se závažnou nekontrolovanou srdeční nedostatečností;
- u pacientů s krvácivou diatézou (např. hemofilie);
- pokud je současně podáváno 15 mg a více methotrexátu týdně;
- v dávkách vyšších než 100 mg/den kyseliny acetylsalicylové ve třetím trimestru těhotenství;
- u dětí a dospívajících do 12 let věku;
- u dětí a dospívajících do 17 let věku s horečnatým virovým onemocněním (např. plané neštovice nebo příznaky podobné chřipce), vzhledem k riziku Reyeova syndromu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Tento léčivý přípravek může být užíván pouze se zvláštní opatrností pod dohledem lékaře:

- u pacientů s bronchiálním astmatem, alergickou rinitidou, nosními polypy a dalšími alergickými problémy;
- u pacientů se žaludečními a zažívacími potížemi (také chronickými a znovu se vracejícími) a u pacientů s gastrointestinálními vředy v anamnéze, gastrointestinálním krvácením nebo perforací;
- u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin nebo preexistující renální poruchou;
- u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater (např. z důvodu chronického alkoholismu nebo hepatitidy) a při současném užívání léků ovlivňujících játra;
- u pacientů s kardiální insuficiencí;
- u pacientů s Gilbertovým syndromem (m. Gilbert-Meulengracht);
- u pacientů s nízkými rezervami glutathionu;
- před chirurgickými zákroky (včetně drobných chirurgických zákroků, jako jsou zubní extrakce);
- u pacientů s hypertyreózou;
- u pacientů s dnou;

- u pacientů s předchozí mastocytózou, u kterých užití kyseliny acetylsalicylové může vyvolat závažné reakce z precitlivělosti (včetně oběhového šoku se zrudnutím, hypotenze, tachykardie a zvracení);
- u pacientů současně užívajících antikoagulanty, protidestičkové léky, heparin se systémovým účinkem, trombolytika, kortikosteroidy a SSRI (viz body 4.5 a 4.8);
- u pacientů současně užívajících nikorandil a NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové a lysin-acetylsalicylátu, existuje zvýšené riziko závažných komplikací jako je gastrointestinální ulcerace, perforace a hemoragie (viz bod 4.5).

Opatrnost se doporučuje u pacientů s:

- úzkostnými poruchami (riziko prohloubení)
- arytmií (riziko tachykardie nebo zvýšení extrasystol)

Pacient má být poučen, aby vyhledal lékařskou pomoc, pokud bolest hlavy přetrvává po 3 – 4 dny nebo se zhoršuje, objeví se nové příznaky nebo se vyskytne zarudnutí nebo otok, protože by se mohlo jednat o známky závažného onemocnění.

Přípravek Migralgin se nesmí užívat v případě současné léčby jinými přípravky obsahujícími paracetamol nebo kyselinu acetylsalicylovou.

Současné podávání levothyroxinu a salicylátů by mělo být řízeno sledováním celkové hladiny hormonů štítné žlázy (viz bod 4.5).

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 malnutricí 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.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Při užívání přípravků s obsahem paracetamolu byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích a musí pečlivě sledovat výskyt kožních reakcí. Pokud se objeví známky nebo příznaky SJS, AGEP a TEN (např. progresivní kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), pacienti musí okamžitě přestat užívat přípravek a vyhledat lékařskou pomoc.

Při užívání tohoto přípravku je třeba se vyhnout nadměrnému příjmu kofeinu (např. v kávě, čaji a některých nápojích).

Vzhledem k riziku hemolýzy (viz bod 4.8) musí být tento přípravek podáván pod pečlivým lékařským dohledem pacientům s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy.

Porucha funkce jater, alkohol

Na základě postmarketingových zkušeností s používáním paracetamolu vyšlo najevo, že hepatotoxicita paracetamolu se může vyskytnout dokonce i při terapeutických dávkách a při užití dávky 4 g denně (maximální terapeutická dávka) nebo po krátkodobém použití a u pacientů bez předchozího poškození jaterních funkcí. Jaterní poškození se může vyvinout při nižších dávkách, pokud paracetamol spolupůsobí s alkoholem, induktory jaterních enzymů nebo jinými hepatotoxickými látkami. Dlouhodobá spotřeba alkoholu významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu. Během léčby se nesmí konzumovat alkoholické nápoje.

U pacientů se poruchou funkce jater a u pacientů užívajících dlouhodobě vyšší dávky paracetamolu se doporučuje zvláštní opatrnost a pravidelné sledování jaterních funkcí.

Alkohol může zvyšovat riziko gastrointestinálního poškození, pokud je užíván souběžně s kyselinou acetylsalicylovou (viz bod 4.5).

Gastrointestinální krvácení a tvorba vředů

Kyselina acetylsalicylová a její metabolit, kyselina salicylová, podle svého mechanismu účinku vykazují poškození lokální tkáň, jakož i podráždění sliznice. Mohou se objevit vředy a krvácení v gastrointestinálním traktu, a to již v terapeutických dávkách. Chronické užívání proto může mít za následek anemii (sideroblastická anemie). Proto jsou případy preexistujících gastrointestinálních vředů spojeny s rizikem nebezpečné hemoragie kvůli snížené srážlivosti krve způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Je třeba se vyhnout současnému podávání kyseliny acetylsalicylové a jiných NSAID včetně selektivních inhibitorů COX-2.

Během léčby některými NSAID bylo hlášeno závažné gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální. Mohou se objevit kdykoli během léčby s varovnými příznaky nebo bez nich nebo bez předchozích závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků v anamnéze.

U starších pacientů je léčba NSAID častěji spojena s nežádoucími účinky, zejména s krvácením a perforací gastrointestinálního traktu, které mohou být život ohrožující. Pacienty s gastrointestinální toxicitou v anamnéze, zejména ty starší, je třeba upozornit, aby svému lékaři hlásili jakékoli neobvyklé gastrointestinální příznaky (zejména gastrointestinální krvácení), a to zejména na začátku léčby.

U pacientů současně užívajících léčivé přípravky, které by mohly zvýšit riziko tvorby vředů nebo krvácení, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulantia jako warfarin, protidestičkové léky (např. kyselina acetylsalicylová v nízkých dávkách k léčbě kardiovaskulárních chorob) nebo selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, je doporučována opatrnost (viz bod 4.5).

Pokud se rozvine gastrointestinální krvácení nebo vředy, má být léčba kyselinou acetylsalicylovou přerušena. Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerací a perforací stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s anamnézou vředu, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3) a u starších pacientů. Tyto skupiny pacientů mají zahajovat léčbu nejnižší možnou dávkou. V těchto případech je také vhodné zvážit současné podávání NSAID a ochranných látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy). To platí i pro pacienty, kteří současně užívají i jiné léky zvyšující riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.5)

Hypersenzitivita a reakce podobné astmatu na salicyláty

U pacientů s citlivostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) je doporučována opatrnost. Přípravek Migralgin může být použit u pacientů s přecitlivělostí nebo astmatu podobnými reakcemi na salicyláty nebo příbuzné látky pouze, pokud byla provedena specifická preventivní opatření (lékařské pohotovostní zajištění). Pacienti s astmatem nebo otokem nosní sliznice (nosními polypy) reagují na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) astmatickými záchvaty a lokálním otokem kůže nebo sliznice mnohem častěji než jiní pacienti. Podobná situace je obvykle u pacientů s alergií.

Závažné akutní hypersenzitivní reakce (např. anafylaktický šok) jsou pozorovány vzácně. Při prvních známkách hypersenzitivní reakce po užití přípravku Migralgin musí být léčba ukončena.

U pacientů léčených kyselinou acetylsalicylovou byly hlášeny vzácné případy akutní ischemie myokardu s infarktem myokardu nebo bez něj jako součást hypersenzitivní reakce (Kounisův

syndrom). V případě potvrzeného Kounisova syndromu způsobeného kyselinou acetylsalicylovou je třeba užívání přípravku Migralgin okamžitě ukončit.

Snížená fertilita žen

Pro kyselinu acetylsalicylovou ≥ 500 mg/denně: existují důkazy, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, mohou způsobit snížení fertility účinkem na ovulaci. To je po ukončení léčby reverzibilní. U žen, které mají problém otěhotnět nebo procházejí vyšetřeními kvůli neplodnosti, má být zváženo vysazení kyseliny acetylsalicylové.

Eliminace kyseliny močové

Nízké dávky kyseliny acetylsalicylové snižují eliminaci kyseliny močové. U predisponovaných pacientů by toto mohlo vyvolat ataku dny.

Analgetická nefropatie

Jestliže dochází k současné expozici nefrotoickým látkám, pak preexistující porucha funkce ledvin, genetická dispozice nebo syndromy predisponující k poruše funkce ledvin, mohou mít při dlouhodobém užívání fixní kombinace za následek zvýšené riziko rozvoje analgetické nefropatie u těchto pacientů.

Dlouhodobé užívání analgetik

Dlouhodobé užívání vysokých dávek analgetik, tj. ne v souladu s doporučeným schématem dávkování, může vést k vyvolání bolesti hlavy, která nemůže být léčena zvýšenými dávkami tohoto léčivého přípravku.

Náhlé ukončení užívání analgetik

Náhlé ukončení po dlouhodobějším užívání vysokých dávek analgetik, ne v souladu s doporučeným schématem dávkování, může být spojeno s výskytem bolestí hlavy, jakož i únavou, svalovou bolestí, nervozitou a vegetativními symptomy. Tyto příznaky z vysazení vymizí během několika dní. Do té doby se nesmí užívat žádná analgetika. Pacienti mají být upozorněni, že další užívání analgetik má být zahájeno pouze po konzultaci s lékařem.

Přípravek Migralgin u dětí a dospívajících s horečnatým onemocněním

Pravděpodobně existuje spojení mezi kyselinou acetylsalicylovou a Reyeovým syndromem, pokud je podávána dětem a dospívajícím. Kvůli přítomnosti kyseliny acetylsalicylové nesmí přípravek Migralgin užívat děti a dospívající do 17 let věku s horečnatým onemocněním (viz bod 4.3). Jestliže jsou tato onemocnění doprovázena přetrvávajícím zvracením, bolestmi hlavy nebo poruchami vědomí, může to být známka Reyeova syndromu, což je velmi vzácný, ale potenciálně život ohrožující syndrom, který musí být okamžitě léčen lékařem. Reyeův syndrom je charakterizován neinfekční encefalopatií a selháním jater a typicky se objevuje po ukončení akutních známek horečnatého onemocnění (varicella, onemocnění podobající se chřipce).

Dlouhodobé užívání kombinace paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové

Podle současného stavu znalostí není možné vyloučit, že by dlouhodobé užívání kombinace paracetamolu a kyseliny acetylsalicylové obsažené v tomto přípravku mohlo vést ke zvýšené nefrotoxicitě oproti situacím, kdy jsou tyto látky podávány samostatně. Proto přípravek Migralgin, pokud je použit bez lékařského předpisu, má být užit pouze krátkodobě k eliminaci akutní bolesti.

Porucha funkce ledvin, diabetes mellitus, dehydratace, chronický nízký krevní tlak, trauma a pacienti léčení antirevmatiky

Přípravek Migralgin se nemá užívat nebo se smí užívat pouze ve výjimečných případech u pacientů s chronickou poruchou funkce ledvin v důsledku onemocnění, pracovní expozice nebo na základě rodinné dispozice, zejména pokud členové rodiny také trpí opakovaným výskytem infekcí a zánětů ledvin a močových cest. Častého použití se také mají vyvarovat pacienti s diabetem mellitem, dehydratací (např. kvůli průjmům, horkému počasí, nadměrné fyzické zátěži s intenzivním pocením), chronickým nízkým krevním tlakem, traumatem nebo pacienti léčení antirevmatiky.

Interference s testy na funkci štítné žlázy

Kyselina acetylsalicylová může interferovat s testy na funkci štítné žlázy, což vede k falešně nízkým hladinám thyroxinu (T4) nebo trijodthyroninu (T3).

Laktosa

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina acetylsalicylová

Methotrexát

Kyselina acetylsalicylová inhibuje tubulární sekreci methotrexátu. Proto tato kombinace vyvolává zvýšené plazmatické koncentrace methotrexátu. To zvyšuje riziko nežádoucích účinků methotrexátu, které je závažné zejména ve vysokých (onkologických) dávkách. Tato kombinace je spolu s vysokými dávkami methotrexátu (15 mg za týden a vyšší) kontraindikována (viz bod 4.3). Při použití dávek methotrexátu nižších než 15 mg/týden se doporučuje zvláštní opatrnost.

Ibuprofen

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, pokud jsou ibuprofen a kyselina acetylsalicylová podávány současně. Avšak limitace těchto dat a nejistoty ohledně extrapolace *ex vivo* údajů na klinickou situaci naznačují, že nemohou být učiněny žádné spolehlivé závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu, a není pravděpodobné, že by příležitostné užívání ibuprofenu mělo klinicky relevantní účinek (viz bod 5.1).

Jiné nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID)

Současné podávání jiných NSAID zvyšuje riziko negativních účinků na gastrointestinální sliznici, což vyplývá z inhibice syntézy cytoprotektivních prostaglandinů.

Sulfonylurea a insulin

Salicyláty mohou zesílit hypoglykemický účinek sulfonylurey a insulinu. Některé případové zprávy to naznačují. Mechanismus není znám, ale může zahrnovat sníženou vazbu sulfonylurey na albumin v séru. V porovnání s tím byl pozorován pokles celkové koncentrace glibenklamidu v séru a zvýšení perorální clearance, pokud byla kyselina acetylsalicylová podávána současně se sulfonylureou. Proto může být zapotřebí snížit dávku antidiabetika, pokud se použijí vysoké dávky salicylátů. Doporučuje se zvýšit počet testů hladiny krevního cukru.

Urikosurika (např. probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron)

Salicyláty mají opačný účinek než probenecid, sulfinpyrazon, benzbromaron – snižují urikosurický účinek. Jejich kombinace se nedoporučuje.

Kyselina valproová

Současné podávání salicylátů a kyseliny valproové může vést ke snížení schopnosti vazby kyseliny valproové na proteiny a může inhibovat metabolismus kyseliny valproové, což má za následek zvýšení celkové a volné kyseliny valproové v séru.

Digoxin a lithium

Kyselina acetylsalicylová oslabuje renální exkreci digoxinu a lithia, což má za následek zvýšené plazmatické koncentrace. Při zahájení a ukončení léčby kyselinou acetylsalicylovou se doporučuje monitorování plazmatických koncentrací digoxinu a lithia. Může být nutná úprava dávky.

Fenytoin

Salicyláty snižují vazbu fenytoinu na plazmatický albumin. To může vést ke sníženým celkovým hladinám fenytoinu v plazmě, ale zvýšené frakci volného fenytoinu. Nevázaná plazmatická koncentrace, a tím i terapeutický účinek, se nezdá být signifikantně změněna.

Kortikosteroidy

Zvýšené riziko tvorby gastrointestinálních vředů nebo krvácení (viz bod 4.4).

Léky spojené s rizikem krvácení

Z důvodu možného aditivního účinku existuje zvýšené riziko krvácení. Současné podávání léků spojených s rizikem krvácení vyžaduje opatrnost.

Antikoagulancia

Přípravek Migralgin může zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4).

Inhibitory agregace krevních destiček, trombolytika a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

Alkohol

Zvyšuje toxicitu kyseliny acetylsalicylové, alkohol může např. zvyšovat riziko gastrointestinálního poškození, je-li užíván s kyselinou acetylsalicylovou.

Diuretika a antihypertenziva

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) mohou snižovat antihypertenzní účinek diuretik (např. spironolaktonu, furosemidu) a jiných antihypertenziv. Je třeba pečlivě sledovat krevní tlak. Jako u jiných NSAID zvyšuje současně užívání kyseliny acetylsalicylové s ACE inhibitory riziko akutní poruchy funkce ledvin.

Cyklosporin a takrolimus

Bylo zaznamenáno, že současné podávání NSAID a cyklosporinu nebo takrolimu zvyšuje nefrotoxický účinek cyklosporinu a takrolimu. Je třeba monitorovat renální funkce, pokud je kyselina acetylsalicylová kombinována s jakýmkoli z těchto léků.

Acetazolamid

Při užívání salicylátů spolu s acetazolamidem je doporučena opatrnost, jelikož existuje zvýšené riziko metabolické acidózy.

Levothyroxin

Salicyláty, zejména v dávkách vyšších než 2,0 g/den, mohou inhibovat vazbu tyreoidálních hormonů na transportní proteiny, což může vést k počátečnímu přechodnému zvýšení volných tyreoidálních hormonů, které je následováno celkovým snížením hladin tyreoidálních hormonů. Hladiny tyreoidálních hormonů musí být sledovány (viz bod 4.4).

Vakcína proti varicelle

Je doporučeno, aby pacienti neužívali salicyláty v intervalu 6 týdnů po očkování proti varicelle. Objevily se případy Reyova syndromu po užití salicylátů v průběhu onemocnění neštovicemi.

Nikorandil

U pacientů současně užívajících nikorandil a NSAID včetně kyseliny acetylsalicylové a lysin-acetylsalicylátu, existuje zvýšené riziko závažných komplikací, jako je gastrointestinální ulcerace, perforace a hemoragie (viz bod 4.4).

Tenofovir

Současné podávání tenofovir-disoproxil-fumarátu a NSAID může zvýšit riziko selhání ledvin.

Metamizol

Účinek kyseliny acetylsalicylové na agregaci trombocytů může být při současném podávání s metamizolem snížen. U pacientů užívajících nízké kardioprotektivní dávky kyseliny acetylsalicylové je proto zapotřebí tuto kombinaci podávat s opatrností.

Paracetamol

Induktory jaterních enzymů

Léky indukující enzymy, jako jsou určitá antiepileptika (fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, glutethimid), snížily ve farmakokinetických studiích plazmatickou AUC paracetamolu na přibližně 60 %. Jiné látky indukující enzymy (např. rifampicin, barbituráty, třezalka tečkovaná) také mohly mít za následek sníženou koncentraci paracetamolu. Kromě toho je u pacientů, kteří dostávají léky indukující enzymy, během léčby maximální doporučenou dávkou paracetamolu pravděpodobně vyšší riziko poškození jater.

Riziko toxicity paracetamolu může být zvýšeno u pacientů užívajících jiné potenciálně hepatotoxické léky nebo léky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy, jako např. některá antiepileptika (např. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, topiramát), rifampicin a alkohol. Indukce metabolismu má za následek zvýšenou produkci hepatotoxického oxidativního metabolitu paracetamolu. Hepatotoxické účinky se projeví, pokud tento metabolit překročí normální vazebnou kapacitu glutathionu.

Alkohol

Chronický příjem alkoholu způsobuje indukci jaterních enzymů a významně zvyšuje riziko hepatotoxicity paracetamolu.

Propanthelin

Společné podávání látek, které oddalují vyprázdnění obsahu žaludku, jako je propanthelin, může zpozdit absorpci paracetamolu a jeho nástup účinku.

Prokinetika (metoklopramid, domperidon)

Jestliže je tento přípravek užíván současně s prokinetiky, jako je metoklopramid nebo domperidon, může se zrychlit absorpce paracetamolu a nástup jeho účinku.

Chloramfenikol

Současné podávání paracetamolu a chloramfenikolu může značně zpomalit eliminaci chloramfenikolu, což zvyšuje riziko nežádoucích účinků. Doporučuje se monitorování hladin chloramfenikolu v plazmě v případě kombinace paracetamolu s injekční léčbou chloramfenikolem.

Zidovudin

Současné podávání paracetamol se zidovudinem zvyšují tendenci k neutropenii. Tento léčivý přípravek může být užíván současně se zidovudinem pouze na doporučení lékaře.

Isoniazid

Některá hlášení naznačují, že isoniazid může zvyšovat možnou hepatotoxicitu paracetamolu. V případě současného podávání má být věnována zvýšená pozornost klinickým a laboratorním známkám hepatotoxicity.

Lamotrigin

Při současném podávání paracetamolu a lamotriginu byla hlášena snížená účinnost lamotriginu při zvýšení jeho jaterní clearance.

Probenecid

Probenecid inhibuje vazbu paracetamolu na glukuronovou kyselinu, což vede ke snížení clearance paracetamolu přibližně dvojnásobně a ke zvýšení toxicity. U pacientů souběžně užívajících probenecid má být snížena dávka paracetamolu.

Chelatační pryskyřice (kolestyramin)

Chelatační pryskyřice může snížit intestinální absorpci paracetamolu a může snížit jeho účinnost, pokud se užívá současně. Obecně platí, že mezi podáním pryskyřice a paracetamolu, pokud je to možné, musí být interval delší než 2 hodiny.

Antikoagulancia (warfarin a jiní antagonisté vitamínu K)

Antikoagulační účinek warfarinu a jiných antagonistů vitamínu K může být zvýšen při dlouhodobém pravidelném užívání paracetamolu se zvýšeným rizikem krvácení. Občasné dávky nemají signifikantní účinek. Pacienti užívající paracetamol a antagonisty vitamínu K mají být monitorováni, zda mají adekvátní koagulaci a nemají krvácivé komplikace.

Vliv paracetamolu na vyšetření

Příjem paracetamolu může ovlivnit výsledky stanovení hladiny kyseliny močové přes kyselinu fosfowolframovou, jakož i stanovení glykémie přes glukózooxidázu-peroxidázu.

Flukloxacilin

Při souběžném podávání paracetamolu s flukloxacilem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo zejména u pacientů s rizikovými faktory spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

Kofein

Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) je hlavním enzymem v metabolismu kofeinu u lidí. Proto jsou možné potenciální interakce kofeinu s aktivními látkami, které jsou substráty, inhibitory nebo induktory CYP1A2.

Chinolonová antibiotika (např. ciprofloxacin, norfloxacin)

Současné podávání inhibitorů gyrázy chinolonového typu může prodloužit eliminační poločas kofeinu a jeho metabolitu paraxanthinu:

- Metabolismus kofeinu je ciprofloxacinem inhibován. Výsledkem je až dvojnásobné zvýšení koncentrace v plazmě.
- Studie s perfloxacinem ukázaly, že jeho hlavní metabolit norfloxacin může 2násobně snižovat clearance kofeinu.

Fenylpropanolamin

Fenylpropanolamin zvyšuje plazmatickou koncentraci kofeinu 4násobně v porovnání s monoterapií. Mohou se vyskytnout aditivní nežádoucí účinky na CNS. Při kombinování kofeinu (odpovídající přibližně 1 g kofeinu za den) a fenylpropanolaminu (150 mg) byl pozorován 1 případ manické psychózy. Dále bylo hlášeno, že kombinace dává vzniknout vyššímu nárůstu krevního tlaku než jednotlivé látky samostatně.

Fluvoxamin

Fluvoxamin je potentní *in vitro* inhibitor CYP 1A2. Experimentální studie u zdravých dobrovolníků ukázaly, že fluvoxamin snižuje clearance kofeinu ze 107 ml/min na 21 ml/min. To může vést k intoxikaci kofeinem, pokud jsou fluvoxamin a kofein podávány současně.

Karbamazepin

Karbamazepin indukuje metabolismus kofeinu u dětí.

Klozapin

Plazmatická koncentrace klozapinu je ovlivněna příjmem kofeinu. Snižuje se přibližně o 50 %, pokud pacienti po dobu 5 dní nepřijímají kofein. Pokud se pacienti vrátí k normální spotřebě kofeinu, tak koncentrace vzrůstá k počátečním hodnotám. Mechanismus je pravděpodobně dán tím, že kofein inhibuje metabolismus klozapinu přes CYP 1A2.

Lithium

Kofein zvyšuje clearance lithia. V patientské studii byl pozorován opak, když snížená spotřeba kofeinu měla za následek přibližně 20% nárůst lithia v plazmě.

Theofylin

Kofein snižuje eliminaci theofylinu, a tak může zesílit jeho farmakodynamický a toxický účinek.

Cimetidin, perorální kontraceptiva, disulfiram

Cimetidin, perorální kontraceptiva a disulfiram snižují degradaci kofeinu v játrech.

Léky se sedativním účinkem

Kofein antagonizuje sedativní účinek různých látek, jako jsou barbituráty, antihistaminika atd.

Sympatomimetika, thyroxin

Kofein zesiluje synergisticky účinky látek, které vedou k tachykardii, např. sympatomimetika, thyroxin atd.

Barbituráty a kouření

Barbituráty a kouření zrychlují degradaci kofeinu.

Látky na bázi efedrinu

Kofein zvyšuje návykový potenciál látek na bázi efedrinu.

Kofein, paracetamol, kyselina acetylsalicylová a možnost vzniku závislosti

Neexistuje žádný důkaz, že kofein zvyšuje možný návykový potenciál současně podávaných analgetik, jako je kyselina acetylsalicylová nebo paracetamol. Ačkoliv je možné na základě teoretické úvahy takovou možnost předpokládat, není jakýkoli důkaz o možném zneužití kofeinu v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou nebo paracetamolem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O užívání kombinace tohoto přípravku v těhotenství neexistují dostatečné údaje. Pokud to není nezbytně nutné, přípravek Migralgin nesmí být podáván ženám v prvním a druhém trimestru těhotenství kvůli obsahu kyseliny acetylsalicylové. Jestliže se žena snaží otěhotnět a užívá kyselinu acetylsalicylovou nebo pokud je kyselina acetylsalicylová užívána během prvního a druhého trimestru těhotenství, má být dávka co nejnižší a doba léčby co nejkratší. Kvůli obsahu kyseliny acetylsalicylové je užívání přípravku Migralgin během třetího trimestru těhotenství kontraindikováno.

Kyselina acetylsalicylová

Nízké dávky (do 100 mg/den včetně):

Klinické studie naznačují, že dávky do 100 mg/den při omezeném porodnickém použití, které vyžaduje specializované sledování, se jeví jako bezpečné.

Dávky nad 100 mg/den až do 500 mg/den:

Neexistuje dostatečná klinická zkušenost o užívání dávek od 100 mg až do 500 mg denně. Z tohoto důvodu se níže zmíněná doporučení pro dávky od 500 mg denně týkají také tohoto rozmezí dávek.

Dávky od 500 mg/den a vyšší:

Inhibice syntézy prostaglandinů může mít nežádoucí vliv na těhotenství a/nebo fetální/embryonální vývoj. Údaje z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko potratů a kardiálních malformací po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů v počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací se zvýšilo z méně než 1 % až na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že se riziko zvyšuje s dávkou a délkou trvání terapie. Data z epidemiologických studií pro kyselinu acetylsalicylovou naznačují zvýšené riziko gastroschízy. Při pokusech na zvířatech byly pozorovány účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). U zvířat se prokázalo, že podání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a k fetální/embryonální letalitě. Navíc byl hlášen zvýšený výskyt různých malformací včetně kardiovaskulárních po podání inhibitorů syntézy prostaglandinů zvířatům v průběhu organogenetické periody.

Od 20. týdne těhotenství může kyselina acetylsalicylová způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomuto stavu může dojít krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po ukončení léčby. 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 kyselina acetylsalicylová podávána, pokud to není nezbytně nutné. Pokud kyselinu acetylsalicylovou užívá žena v době, kdy se snaží otěhotnět, nebo během prvního a druhého trimestru těhotenství, dávka má být co nejnižší a délka léčby co nejkratší. Při podávání kyseliny acetylsalicylové po dobu několika dní od 20. gestačního týdne je třeba zvážit prenatální monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být léčba kyselinou acetylsalicylovou ukončena.

Během třetího trimestru těhotenství mohou mít všechny inhibitory syntézy prostaglandinů následující účinek na plod:

- kardiopulmonální toxicitu (s předčasnou konstrikcí/uzávěrem *ductus arteriosus* a plicní hypertenzí);
- renální dysfunkci (viz výše);

na matku a novorozence, ke konci těhotenství:

- potenciální prodloužení krvácení, protisrážlivý účinek, který se může objevit i po velmi malých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opoždění nebo prodloužení průběhu porodu.

Z těchto důvodů je kyselina acetylsalicylová v dávkách vyšších než 100 mg/den kontraindikována ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3). Dávky do 100 mg/den včetně mohou být použity pouze za přísného porodnického sledování.

Paracetamol

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

Kofein

Několik studií ukázalo, že při vysoké spotřebě kofeinu (více než 200–300 mg/den), zvláště v kombinaci s kouřením nebo alkoholem, nebo při spotřebě velmi vysokých dávek kofeinu (více než 800 mg/den), se může zvýšit riziko potratu nebo úmrtí plodu.

Kojení

Kyselina acetylsalicylová, paracetamol a kofein přechází do mateřského mléka ve velmi malém množství.

Je možné, že při požití vysokých dávek kofeinu kojící ženou může být ovlivněno chování kojeného dítěte a může se objevit podrážděnost nebo špatné spaní.

Pravidelné vysoké dávky kyseliny acetylsalicylové mohou ovlivnit neonatální srážlivost. Navíc se kyselina acetylsalicylová během kojení nedoporučuje kvůli možnému riziku vzniku Reyeova syndromu a stejně tak i neonatálnímu krvácení kvůli hypoprotrombinemii.

Paracetamol, pokud je pro matku považován za nezbytný, je během kojení dobrá volba. U kojených jedinců nebyly ani během dlouhodobé zkušenosti s užívání paracetamolu hlášeny žádné nežádoucí účinky, s výjimkou jednoho případu makulopapulózní vyrážky.

Krátkodobé užívání přípravku Migralgin v doporučených dávkách nevyžaduje přerušení kojení. Avšak má být preferována monoterapie paracetamolem. Přípravek Migralgin nesmí být užíván během kojení po dlouhou dobu nebo ve vysokých dávkách.

Fertilita

Do jisté míry je prokázáno, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy/prostaglandinu, mohou způsobovat zhoršení ženské fertility účinkem na ovulaci. To je po ukončení léčby reverzibilní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti však mají být upozorněni, že se během léčby přípravkem Migralgin mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako je ospalost a poruchy zraku a že v klinických studiích byly hlášeny příznaky jako závratě a poruchy rovnováhy. Při řízení a obsluze strojů je proto nutná opatrnost. Pokud se u pacientů vyskytnou tyto příznaky, nemají vykonávat výše uvedené činnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v placebem kontrolovaných studiích provedených u 1 143 pacientů, kteří dostávali fixní kombinaci kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Psychiatrické poruchy	vzácné	agitovanost
Poruchy nervového systému	časté	závrať
	vzácné	tremor
Poruchy ucha a labyrintu	vzácné	vertigo
Srdeční poruchy	méně časté	palpitace
	vzácné	tachykardie
Gastrointestinální poruchy	časté	bolest břicha, dyspepsie, nauzea
	méně časté	zvracení
	vzácné	průjem, ezofagitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vzácné	hyperhidróza
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	vzácné	vyčerpání

Další nežádoucí účinky nebo nežádoucí účinky s vyšší frekvencí, než je zmíněná výše, jednotlivých léčivých látek přípravku Migralgin jsou uvedeny níže.

Kyselina acetylsalicylová

Seznam nežádoucích účinků uvedených níže obsahuje všechny nežádoucí účinky známé do dnešní doby, které se vyskytly v souvislosti s léčebným použitím kyseliny acetylsalicylové, včetně účinků pozorovaných u pacientů s revmatismem léčených dlouhodobě. Gastrointestinální potíže se pravděpodobněji vyskytnou při užívání vyšších dávek.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	není známo	trombocytopenie, hemolytická anemie u pacientů s deficitem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy (viz bod 4.4), pancytopenie, bicytopenie, aplastická anemie, selhání kostní dřeně, agranulocytóza, neutropenie, leukopenie
Poruchy imunitního systému	méně časté	reakce z přecitlivělosti (kožní reakce)
	vzácné	reakce z přecitlivělosti (dyspnoe, hypotenze, anafylaktický šok, angioedém, závažné kožní reakce včetně erythema multiforme)
Endokrinní poruchy	velmi vzácné	hypoglykemie
Poruchy oka	není známo	porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	není známo	dysakuze, tinnitus
Srdeční poruchy	není známo	Kounisův syndrom**
Cévní poruchy	není známo	krvácení ^{1,2} vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	není známo	nekardiogenní plicní edém při chronickém užívání a v souvislosti s reakcí z přecitlivělosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou
Gastrointestinální poruchy	časté	bolest břicha, gastrointestinální potíže jako bolest žaludku, okultní krvácení, pálení žáhy, nauzea a zvracení
	méně časté	průjem
	vzácné	gastrointestinální vřed* a hemoragie, které mohou mít při velmi vzácných příležitostech za následek anemii z nedostatku železa
	velmi vzácné	gastrointestinální perforace*
	není známo	erozivní duodenitida*, erozivní gastritida*, kolitida*, tvorba střevních striktur diafragmatického typu (při dlouhodobém užívání), akutní pankreatitida v souvislosti s reakcí z přecitlivělosti na kyselinu acetylsalicylovou
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	zvýšená hladina jaterních aminotransferáz, abnormální funkce jater
	není známo	poškození jater, zejména hepatocelulární, chronická hepatitida
Poruchy ledvin a močových cest	velmi vzácné	porucha funkce ledvin
	není známo	selhání ledvin
Poruchy kůže a podkožní tkáň	není známo	fixní exantém

Popis vybraných nežádoucích účinků

* *Gastrointestinální nežádoucí účinky (gastrointestinální vřed, gastrointestinální perforace, erozivní duodenitida, erozivní gastritida a kolitida)*

** *akutní ischemie myokardu s infarktem myokardu nebo bez něj jako součást hypersenzitivní reakce, viz bod 4.4.*

Tyto reakce mohou nebo nemusí být spojeny s hemoragií, a mohou se vyskytovat při jakékoliv dávce kyseliny acetylsalicylové a u pacientů s nebo bez varovných příznaků nebo předchozích závažných gastrointestinálních příhod v anamnéze. Při bolesti břicha, černé dehtovité stolici nebo hemateméze mají pacienti přestat užívat kyselinu acetylsalicylovou a ihned informovat lékaře.

^{1,2} *Krvácení*

V ojedinělých případech mohou být fatální. Mohou se objevit následující typy krvácení: intrakraniální krvácení, gastrointestinální krvácení, krvácení z nosu, krvácení z dásní nebo krvácení

do kůže s možným prodloužením doby krvácení – tento účinek může přetrvávat 4–8 dní po užití kyseliny acetylsalicylové.

Záněty související s infekcí v souvislosti se systémovým užíváním nesteroidních protizánětlivých léků
Byly hlášeny jednotlivé případy zhoršení zánětů způsobených infekcí v souvislosti se současným systémovým užíváním nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy). Tyto účinky pravděpodobně souvisejí s protizánětlivým působením nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků. Jestliže se vyskytnou známky nové infekce nebo se během léčby přípravkem Migralgin zhorší, doporučuje se pacientům, aby bez prodlení vyhledali lékařskou radu. Doporučuje se ověřit, zda je indikováno užívání antimikrobiální/antibiotické léčby.

Paracetamol

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	změny kompletního krevního obrazu (abnormální celý krevní obraz) zahrnující trombocytopenii, leukopenii, pancytopenii, agranulocytózu
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	reakce z přecitlivělosti zahrnující erytém, kopřivku, nauzeu, angioedém, hyperhidrózu, dyspnoi, hypotenzi a anafylaktický šok, bronchospasmus u pacientů, kteří mají alergii na NSAID
Poruchy metabolismu a výživy	není známo	metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Poruchy jater a žlučových cest	vzácné	zvýšená hladina jaterních aminotransferáz
	není známo	cytolytická hepatitida, která může vést k akutnímu selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vzácné	erytém
	velmi vzácné	závažné kožní reakce, jako je toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza, fixní lékový exantém (viz bod 4.4)

Popis vybraných nežádoucích účinků

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.

Kofein

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinek
Poruchy nervového systému	insomnie
Gastrointestinální poruchy	žaludeční porucha

Nejsou k dispozici žádné údaje, že fixní kombinace zesiluje závažnost a typ nežádoucích účinků jednotlivých látek nebo že rozšiřuje rozsah těchto účinků, za předpokladu užití této kombinace v souladu s doporučeními.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Starší pacienti, děti, pacienti s poruchou funkce jater, chroničtí alkoholici nebo pacienti s chronickou podvýživou, jakož i pacienti užívající současně s léčbou léky indukující enzymy, mají zvýšené riziko intoxikace s možným fatálním koncem.

Symptomy a léčba předávkování kyselinou acetylsalicylovou a paracetamolem se skládá z jednotlivých symptomů a terapeutických možností obvykle popsanych pro intoxikaci jednotlivými látkami.

Kyselina acetylsalicylová

Akutní intoxikace s možným fatálním koncem se může u dospělých vyskytnout po požití jednotlivé dávky 10 g nebo vyšší kyseliny acetylsalicylové, a u dětí po požití jednotlivé dávky 3 g nebo vyšší. Úmrtí obvykle nastává kvůli respiračnímu selhání.

Příznaky akutní intoxikace kyselinou acetylsalicylovou

Plazmatické hladiny 300–350 µg/ml kyseliny acetylsalicylové a vyšší mohou vyvolat toxické symptomy a hladiny přibližně 400–500 µg/ml způsobují komatózně smrtelné stavy.

Kromě poruch acidobazické rovnováhy je pozorována porucha elektrolytové rovnováhy (např. hypokalemie), hypoglykemie, kožní vyrážka, jakož i gastrointestinální krvácení, hyperventilace, tinnitus, nauzea, zvracení, poškození zraku a sluchu, bolesti hlavy, stavy zmatenosti a závratě. Závažné případy předávkování se mohou projevit jako delirium, tremor, křeče, dušnost, záchvaty pocení, dehydratace, hypertermie a kóma.

V protikladu k symptomům akutního předávkování se chronické předávkování kyselinou acetylsalicylovou projevuje poruchami ovlivňujícími především centrální nervový systém („salicylismus“; viz bod 4.8).

Při akutním a chronickém předávkování kyselinou acetylsalicylovou se může vyskytnout nekardiogenní plicní edém (viz bod 4.8).

Užití vysokých dávek může být spojeno s výskytem poruch acidobazické rovnováhy, jakož i s retencí sodíku a vody, u jednotlivců s odpovídajícími dispozicemi.

Paracetamol

Užití nadměrně vysokých dávek paracetamolu může mít za následek vyvolání intoxikace s 24–48hodinovým zpožděním. U lidí může vést perorální podání dávek převyšujících 6 g paracetamolu, spojených s plazmatickými hladinami 200–300 µg/ml po 4 hodinách, 100–150 µg/ml po 8 hodinách, 50–80 µg/ml po 12 hodinách, 30–45 µg/ml po 15 hodinách, k poškození jaterních buněk s fatálním koncem v podobě jaterního kómatu. Hepatotoxita paracetamolu je přímo závislá na jeho plazmatické hladině. U lidí s jaterním onemocněním je riziko předávkování vyšší. Současné užívání enzymových induktorů a alkoholu může způsobit poruchu funkce jater, dokonce, i když jsou užity netoxické dávky

paracetamolu. Také byla popsána porucha funkce ledvin v důsledku tubulární nekrózy, avšak ne v souvislosti s výše uvedeným.

Možné symptomy intoxikace paracetamolem mohou zahrnovat:

- Nauzeu, zvracení, anorexii, bledost, bolest břicha, pocení, somnolenci a malátnost, obecně se objevují během prvních 24 hodin po předávkování paracetamolem.
- Předávkování paracetamolem může způsobit jaterní cytolýzu, která může vést k hepatocelulární nedostatečnosti, gastrointestinálnímu krvácení, metabolické acidóze, encefalopatii, diseminované intravaskulární koagulaci, kómatu a úmrtí. 12-48 hodin po akutním předávkování se mohou objevit zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz, laktátdehydrogenázy a bilirubinu spolu s poklesem hladiny protrombinu.
- Den 2: subjektivní zlepšení zdravotního stavu i přes mírnou bolest břicha, zvětšení jater, zvýšení hladin bilirubinu v plazmě, prodloužený tromboplastinový čas a snížená diuréza.
- Den 3: vysoké hladiny aminotransferáz, ikterus, koagulopatie, hypoglykemie.

Také může vést k pankreatitidě, abnormalitám myokardu, akutnímu selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou a pancytopenií.

Paracetamol nesmí být užíván dlouhodobě nebo ve vysokých dávkách. Byly již popsány případy reverzibilní, chronické agresivní hepatitidy, pokud byly užívány denní dávky 3,9 g a 2,9 g po dobu 1 roku. Bylo hlášeno, že perorálně užívané denní dávky, které měly za následek poruchu funkce jater, činily přibližně 5,8 g u nealkoholiků, symptomy intoxikace se vyskytují již po 3 týdnech užívání.

Kofein

Příznaky intoxikace kofeinem

Časnými příznaky intoxikace kofeinem jsou zpravidla tremor a neklid, následují příznaky jako nauzea, zvracení, tachykardie, závrať, somnolence a stav zmatenosti. V případě závažné otravy delirium, křeče, hypokalemie, hyperglykemie, příznaky CNS, kardiovaskulární reakce včetně poruchy funkce myokardu, supraventrikulární a komorová arytmie se může dodatečně projevit v případě požití velkého množství v krátkém časovém intervalu.

Předávkování přípravkem Migralgin může způsobit bolest hlavy.

Léčba

Terapeutické možnosti pro léčbu symptomů intoxikace se neliší od opatření, která jsou zpravidla prováděna ke snížení absorpce léčivých látek (výplach žaludku a podávání aktivního uhlí), kontrole vody a elektrolytové rovnováhy, jakož i termoregulace a poruch dýchání. Forsírovaná diuréza nepodporuje eliminaci salicylátů a mohla by mít za následek plicní edém. Proto se nesmí používat. Existuje možnost podávat infuze hydrogenuhličitanu sodného a chloridu draselného.

Navzdory nedostatku významných časných příznaků pacienti mají být okamžitě odesláni do nemocnice, aby jim byla poskytnuta okamžitá lékařská pomoc.

Jestliže existuje podezření na intoxikaci přípravkem Migralgin (podle obsahu paracetamolu), je užitečné podávat donory SH-skupiny intravenózně, např. N-acetylcystein, během prvních 10 hodin, po předchozím výplachu žaludku. N-acetylcystein přesto také může zajistit jistý stupeň ochrany po 10–48 hodinách. V tomto případě, je podáván dlouhodobě. Výplach žaludku má být proveden během prvních 4 hodin od stanovení hladiny paracetamolu v plazmě. Doporučuje se pravidelně stanovovat plazmatické hladiny paracetamolu, jakož i provádět vyšetření jaterních funkcí. Plazmatické koncentrace paracetamolu mají být měřeny po 4 hodinách nebo později po požití (předchozí koncentrace jsou nespolehlivé).

Použití dialýzy může snížit plazmatické hladiny kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu. Jiné terapeutické možnosti pro léčbu intoxikace paracetamolem mají být použity podle obsahu, stavu, klinických symptomů a opatření, která jsou obvykle provedena při intenzivní péči.

Symptomy CNS a záchvaty křečí vzniklé při intoxikaci kofeinem mohou být léčeny benzodiazepiny, supraventrikulární tachykardie pomocí betablokátorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analgetika, paracetamol, kombinace kromě psycholeptik
ATC kód: N02BE51

Paracetamol

Paracetamol je analgetikum a antipyretikum se spíše slabším protizánětlivým účinkem. Mechanismus účinku nebyl dosud plně objasněn. Ukázalo se, že výsledkem účinku paracetamolu je mnohem silnější mozková než periferní inhibice syntézy prostaglandinů. Paracetamol také inhibuje účinek endogenních pyrogenů v termoregulačním centru hypotalamu, které nejpravděpodobněji koreluje s jeho antipyretickým účinkem.

Kyselina acetylsalicylová

Kyselina acetylsalicylová patří jako zástupce skupiny salicylátů mezi nesteroidní analgetika/antiflogistika. Kyselina acetylsalicylová je, jako ester kyseliny salicylové, látka s analgetickým, antipyretickým a protizánětlivým účinkem. Její mechanismus účinku je popsán jako inhibice cyklooxygenázy, mající za následek inhibici tvorby prostanoidů prostaglandinu E₂, prostaglandinu I₂ a tromboxanu A₂. Kyselina acetylsalicylová má výrazný ireverzibilní účinek spočívající v inhibici agregace krevních destiček.

Kofein

Kofein je xanthinový derivát, který účinkuje hlavně jako antagonist receptoru adenosinu, jestliže je užit v terapeutických dávkách. Jeho účinek má za následek snížení inhibičního účinku adenosinu na CNS. Po krátkou dobu kompenzuje symptomy únavy a podporuje duševní činnost a výkonnost.

Kyselina acetylsalicylová a paracetamol mají různé komplementární mechanismy účinku a oba mají přibližně stejnou dobu trvání účinku. Různé experimenty na zvířatech prokázaly aditivní analgetický a antipyretický účinek. Farmakologická studie u lidí ukázala aditivní analgetický účinek při experimentálních podmínkách. Bylo hlášeno, že relativní intenzita analgetického účinku kombinace kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu v porovnání se stejným množstvím kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu je mezi 1,3 a 1,7 (tzn. při užití každé látky zvlášť je 1,0), což má za následek odpovídající snížení potřebných analgetik. V různých studiích bylo hlášeno, že doba nástupu analgetického účinku paracetamolu se díky kofeinu snížila o 19–45 % (průměrné hodnoty ze studií). Čas k dosažení maximálního analgetického účinku kyseliny acetylsalicylové se snížil na 50 % díky účinku kofeinu.

Experimentální údaje naznačují, že ibuprofen může inhibovat účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové na agregaci krevních destiček, pokud jsou podávány současně. V jedné studii, kdy byla užitá jednotlivá dávka 400 mg ibuprofenu během 8 hodin před nebo během 30 minut po dávce kyseliny acetylsalicylové (81 mg) s okamžitým uvolňováním, se objevil snížený účinek kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček. Avšak limitace těchto údajů a nejistoty ohledně extrapolace *ex vivo* údajů na klinickou situaci naznačují, že nemohou být učiněny žádné spolehlivé závěry pro pravidelné užívání ibuprofenu, a není pravděpodobné, že by příležitostné užívání ibuprofenu bylo klinicky relevantní.

V randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s jednorázovou dávkou byla zkoumána účinnost kombinace kyseliny acetylsalicylové, paracetamolu a kofeinu v porovnání s kyselinou acetylsalicylovou (500 mg), paracetamolem (500 mg), kyselinou acetylsalicylovou plus

paracetamolem (500 mg plus 400 mg), kofeinem (50 mg) a placebem u akutní tenzní bolesti hlavy a migrény. Jednotlivá dávka byla 2 tablety. Primární výsledek „čas k dosažení 50% úlevy od bolesti“ byl významně kratší u trojkombinace než u jednotlivých látek a placebo. 50% úlevy od bolesti bylo dosaženo po 1 hodině a 5 minutách po podání trojkombinace a asi o 15 minut později po podání jednotlivých dávek kyseliny acetylsalicylové ($p < 0,0398$) a paracetamolu ($p < 0,0016$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Paracetamol

Po perorálním podání u člověka je paracetamol rychle a téměř úplně vstřebáván z tenkého střeva. Vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo za 0,5 až 2 hodiny po podání. Paracetamol je rychle a stejnoměrně distribuován do všech tkání a prostupuje přes hematoencefalickou bariéru. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 65–89 % a naznačuje efekt prvního průchodu játry (first pass efekt) okolo 20–40 %. Absorpce je rychlejší při prázdném žaludku, ale biologická dostupnost je ovlivněna pouze mírně.

Vazba na plazmatické proteiny je nízká, a ačkoli vzrůstá při předávkování, těžko někdy přesáhne 50 %. Enzymatická transformace probíhá hlavně v játrech, primárně přímou konjugací s kyselinou glukuronovou (60 %) a sírovou (35 %). Vytvořené malé množství toxických metabolitů p-aminofenolu a N-acetyl-p-benzochinoniminu (přes N-hydroxylaci) je vázáno glutathionem a cysteinem.

Metabolity jsou eliminovány v ledvinách. Plazmatický poločas je 1,5–2,5 hodiny, úplná eliminace nastane během 24 hodin. Maximální účinek a jeho průměrná doba trvání (4–6 hodin) přibližně koreluje s plazmatickou hladinou. Méně než 5 % dávky je vylučováno nezměněno. Celková clearance je přibližně 350 ml/min.

Kyselina acetylsalicylová

Po perorálním podání dochází ke vstřebávání kyseliny acetylsalicylové v žaludku a ve střevě. Před, během a po vstřebání se kyselina acetylsalicylová přeměňuje na kyselinu salicylovou, hlavní aktivní metabolit. Nicméně v této formě je léčivá látka přítomna v plazmě během prvních 20 minut po perorálním podání. Jak kyselina acetylsalicylová, tak kyselina salicylová jsou významně vázány na plazmatické proteiny a jsou rychle distribuovány do všech částí těla. Plazmatické koncentrace kyseliny acetylsalicylové rychle klesají, zatímco plazmatické koncentrace kyseliny salicylové stoupají. Plazmatický poločas kyseliny acetylsalicylové je přibližně 15 minut, zatímco poločas kyseliny salicylové je 2–3 hodiny při nízkých dávkách.

U lidí závisí vazba na plazmatické proteiny na koncentraci; byly nalezeny hodnoty od 66 % až do 98 % (salicylová kyselina). Po podání byla kyselina acetylsalicylová prokázána v cerebrospinální tekutině a synoviálních tekutinách. Kyselina salicylová je vylučována do mateřského mléka a prochází placentární bariérou. Absolutní biologická dostupnost analgetických/antipyretických dávek po perorálním podání je 60–70 %.

Kyselina salicylová vzniká rychlým štěpením kyseliny acetylsalicylové a je převážně eliminována v játrech. Mezi metabolity patří kyselina salicylurová, salicyl-fenol-glukuronid, salicyl-acyl-glukuronid, kyselina gentisová a gentisurová. Vznik hlavních metabolitů – kyseliny salicylurové a salicyl-fenol-glukuronidu – je rychle satureován a řídí se kinetikou podle Michaelise a Mentenové. Ostatní metabolické cesty jsou procesy kinetiky prvního řádu. Výsledkem je fakt, že za ustáleného stavu roste plazmatická koncentrace kyseliny salicylové disproporčně v závislosti na dávce.

Acetylová skupina kyseliny acetylsalicylové se částečně separuje při hydrolýze během průchodu sliznicí gastrointestinálního traktu. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo za 0,3–2 hodiny (celkový salicylát). Kinetika eliminace kyseliny acetylsalicylové je silně závislá na dávce, protože metabolismus kyseliny acetylsalicylové má omezenou kapacitu (mění se poločas eliminace od 2 do 30 hodin).

Po dávce 325 mg kyseliny acetylsalicylové probíhá vylučování podle kinetiky prvního řádu a plazmatický poločas kyseliny salicylové je okolo 2–3 hodin. Ve vysokých dávkách kyseliny acetylsalicylové narůstá plazmatický poločas na 15–30 hodin.

Po podání dávky 250 mg kyseliny acetylsalicylové byl plazmatický poločas 2,8 hodin, po dávce 1 g se poločas zvýší na 5 hodin, po dávce 2 g se poločas zvýší na 9 hodin. Kyselina salicylová je také vylučována v nezměněné podobě moči, množství vyloučené touto cestou narůstá s rostoucí dávkou a závisí též na hodnotě pH moči. V alkalické moči je vylučováno okolo 30 % dávky, v kyselé moči kolem 2 % podané dávky.

Kofein

Absorpční poločas kofeinu je 2–13 minut a po perorálním podání je téměř úplně vstřebáván. Dávka 5 mg má za následek $C_{\max}$ 9–10 mikrogramů/ml během 30–40 minut. Biologická dostupnost perorálně podávaného kofeinu je téměř úplná. Schopnost jeho vazby na plazmatické proteiny se mění od 30 % do 40 %, a jeho distribuční objem je 0,52 – 1,06 l/kg. Kofein je distribuován do všech kompartmentů, rychle prochází skrz hematoencefalickou bariéru, transplacentárně a vylučuje se do mateřského mléka.

Plazmatický poločas kofeinu je v rozmezí od 4,1 do 5,7 hodin, ačkoli je náchylný k silným inter- a intraindividuálním fluktuacím. Byly také naměřeny hodnoty 9 – 10 hodin. Kofein a jeho metabolity jsou eliminovány převážně ledvinami. V moči odebrané po 48 hodinách bylo nalezeno až 86 % podávané dávky, ze které byl pouze z 1,8 % nezměněný kofein. Hlavními metabolity jsou kyselina 1-methylmočová (12–38 %), 1-methylxanthin (8 – 19 %) a 5-acetylamino-6-amino-3-methyl-uracil (15 %). Obsah ve stolici byl pouze 2–5 % dávky. Hlavním metabolitem byla kyselina 1,7-dimethylmočová odpovídající za 44 % celkového množství.

Kyselina acetylsalicylová a paracetamol ukázaly srovnatelnou míru absorpce a času k dosažení maximálních plazmatických hladin. Jejich biotransformační kroky jsou bez vzájemné interference a obě látky neukázaly jakékoli vzájemné obstrukce během renální eliminace.

Vzhledem ke kombinaci 3 léčivých látek je množství jednotlivých složek v přípravku nízké. Proto nedochází k saturaci eliminačních mechanismů a následnému riziku prodloužení poločasů a toxicity. Absorpce všech složek je rychlá a jsou z hlediska farmakokinetických vlastností kompatibilní. Nebyly pozorovány žádné relevantní farmakokinetické interakce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita/subchronická toxicita

Poškození ledvin, jako např. papilární nebo tubulární epiteliální buněčná nekróza, gastrointestinální vředy a krvácení (kyselina acetylsalicylová) jakož i intersticiální nefritida a hepatotoxické účinky (paracetamol) byly hlášeny u laboratorních zvířat při podávání vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové a/nebo paracetamolu po dlouhou dobu. Příčiny těchto změn jsou připisovány mechanismu účinku (viz výše) a metabolismu paracetamolu. Metabolity, které jsou odpovědné za toxické účinky a odpovídají orgánovým změnám, byly prokázány i u člověka.

Ve studiích na zvířatech způsobovala kyselina acetylsalicylová vředy a krvácení v gastrointestinálním traktu. Byla hlášena progresivní porucha funkce ledvin, jestliže byla kyselina acetylsalicylová užívána ve vysokých dávkách při akutní a chronické léčbě.

V experimentu na zvířatech bylo zjištěno, že kofein způsobuje vředy gastrointestinálního traktu a poruchu funkce jater a ledvin, jestliže byly užívány vysoké, terapeuticky nevhodné dávky po dlouhou dobu. Podle výsledků získaných v experimentech na zvířatech není možné vyloučit zvýšené podráždění gastrointestinálního traktu, pokud podráždění podávané kombinace převyšuje podráždění způsobené jednotlivými látkami.

Výsledky získané z použití kombinace paracetamolu a kofeinu u potkanů a myší odhalily protichůdné nálezy týkající se možnosti zvýšeného hepatotoxického rizika kombinace. Existuje také důkaz získaný z experimentů na zvířatech, že obsah kyseliny acetylsalicylové v kombinaci snižuje hepatotoxický potenciál paracetamolu. Není současně možné objasnit významnost těchto zjištění pro člověka.

26týdenní studie toxicity s kyselinou acetylsalicylovou, paracetamolem a kofeinem (v poměru 5/4/1) u potkanů prokázaly gastrointestinální toxicitu kyseliny acetylsalicylové (eroze), včetně mortality. Nicméně nebyla prokázána zvýšená nefrotoxicita. Podávání trojkombinace nevedlo ke zvýšení orgánové toxicity při srovnání s toxicitou jednotlivých látek. Kinetika kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu nebyla ovlivněna při podávání obou léčivých látek v kombinaci nebo po přidání kofeinu.

Mutagenní a karcinogenní potenciál

Kyselina acetylsalicylová byla obsáhle studována *in vitro* a *in vivo* ohledně mutagenních účinků. Přehled těchto zjištění neodhalil žádné relevantní podezření na mutagenní účinek.

Obsáhlé studie neukázaly žádný důkaz významného genotoxického rizika paracetamolu v terapeutických, tj. netoxických dávkách.

Kofein má, podobně jako jiné methylxanthiny, potenciál poškodit chromozomy *in vitro*. Přehled vědeckých výzkumných studií týkajících se metabolismu a mutagenity kofeinu naznačuje, že mutagenní účinky nejsou *in vivo* očekávány.

Dlouhodobé studie na myších a potkanech neprokázaly žádné karcinogenní účinky paracetamolu, kyseliny acetylsalicylové a kofeinu. Dlouhodobé studie kombinace těchto 3 látek nebyly provedeny.

Reprodukční toxicita

Paracetamol, kyselina acetylsalicylová a kofein prochází placentární bariérou.

Studie na zvířatech neodhalily žádný důkaz poškození plodu paracetamolem.

Konvenční studie, které k vyhodnocení reprodukční a vývojové toxicity používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Experimenty s některými druhy zvířat ukázaly, že salicyláty mají teratogenní účinky. Po prenatální expozici byly popsány poruchy implantace, embryo- a fetotoxické účinky, jakož i poruchy schopnosti potomstva se učit.

Při podávání velmi vysokých dávek kofeinu (více než 100 mg/kg tělesné hmotnosti) byly u potkanů pozorovány embryo- a fetotoxické účinky, ale žádné teratogenní účinky.

Při podávání velmi vysokých perorálních dávek kyseliny acetylsalicylové a paracetamolu byly u potkanů pozorovány účinky na varlata, nadvarlata a spermatogenezi, stejně jako na postimplantační mortalitu. Kofein ve velmi vysokých dávkách ovlivnil postimplantační mortalitu a index fertility u potkanů a myší. Klinický význam těchto účinků není znám.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
kukuřičný škrob
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Druh obalu

Blistr: neprůhledný PVC /PVdC/Al nebo neprůhledný PVC/PVdC/Al s papírovou krycí fólií.

Vnější obal: krabička. Každá krabička obsahuje příbalovou informaci.

Velikosti balení

10 tablet (1×10 tablet), 20 tablet (2×10 tablet)

12 tablet (1×12 tablet), 24 tablet (2×12 tablet)

Jeden blistr obsahuje 10 nebo 12 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Opella Healthcare Czech s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

07/641/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 6. 6. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2026