

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol/Ibuprofen Zentiva 500 mg/200 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 200 mg ibuprofenu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Šedá, lesklá, oválná potahovaná tableta, na jedné straně vyraženo „200 M 500“. Velikost potahované tablety – délka: 18,9-19,4 mm, šířka: 8,9-9,3 mm, výška: 6,3-7,3 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba mírné až středně silné bolesti, jako je migréna, bolest hlavy, bolest zad, menstruační bolest, bolest zubů, revmatická a svalová bolest, bolest u mírných forem artrózy, k léčbě symptomů spojených s akutním zánětem horních cest dýchacích a chřipkou, k léčbě bolesti v krku a horečky. Tento přípravek je zvláště vhodný k potlačení bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný ibuprofen nebo paracetamol.

Přípravek Paracetamol/Ibuprofen Zentiva je určen pro dospělé.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití.

Nejnižší účinná dávka má být užívána po nejkratší možnou dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků (viz bod 4.4).

Pokud příznaky onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud je nutné tento přípravek užívat déle než 3 dny, má se pacient poradit s lékařem.

**Dospělí:** Užívá se jedna tableta až třikrát denně. Interval mezi dávkami má být alespoň šest hodin.

Pokud dávka jedné tablety příznaky nezmírní, mohou se užít maximálně dvě tablety až třikrát denně. Vzhledem k přítomnosti paracetamolu je jednorázová dávka 2 tablety určena pouze pro pacienty s tělesnou hmotností 60 kg a více. Interval mezi dávkami má být alespoň šest hodin.

Během 24 hodin se nemá užít více než šest tablet (1200 mg ibuprofenu, 3000 mg paracetamolu).

#### *Starší pacienti*

Nevyžadují se žádné zvláštní úpravy dávkování (viz bod 4.4).

Starší pacienti mají zvýšené riziko závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je podání NSAID považováno za nezbytné, má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu. Během léčby NSAID je třeba pacienta pravidelně kontrolovat s ohledem na možnost vzniku gastrointestinálního krvácení.

#### *Porucha funkce ledvin/jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin/jater je třeba postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně a má být co nejnižší. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným selháním ledvin/jater (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Přípravek není určen pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety přípravku Paracetamol/Ibuprofen Zentiva se zapíjejí sklenicí vody.

Pro minimalizaci nežádoucích účinků se doporučuje, aby pacienti užívali přípravek mezi jídlem nebo po jídle.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- při současném použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol (viz bod 4.5).
- u pacientů s hypersenzitivními reakcemi v anamnéze (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rýma nebo kopřivka) spojené s užitím kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID).
- u pacientů s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/hemoragií (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky (viz bod 4.4).
- u pacientů s poruchami srážlivosti krve.
- u pacientů se závažným selháním jater, závažným selháním ledvin nebo závažným srdečním selháním (třída IV dle NYHA) (viz bod 4.4).
- při současném použití s jinými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně (viz bod 4.5).
- během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### **Paracetamol**

Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů s alkoholickým poškozením jater bez známek cirhózy. Pacienti mají být poučeni, aby souběžně neužívali další léčivé přípravky obsahující paracetamol (viz body 4.3 a 4.5). V případě předávkování musí pacient okamžitě kontaktovat lékaře, i když se cítí dobře, protože existuje riziko opožděného závažného poškození jater (viz bod 4.9).

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.

### **Ibuprofen**

Aby se snížilo riziko nežádoucích účinků, je třeba používat nejnižší možnou účinnou dávku po co nejkratší dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy níže) a užívat léčivý přípravek s jídlem (viz bod 4.2).

#### *Starší pacienti*

Starší pacienti mají zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků po užití NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, což může být fatální (viz bod 4.2).

### **U pacientů s určitými zdravotními stavy je nutná opatrnost:**

#### **Respirační onemocnění**

U pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s jejich anamnézou byly hlášeny po užití NSAID případy bronchospasmu.

#### **SLE a smíšená onemocnění pojivových tkání**

U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a smíšeným onemocněním pojivové tkáně může být zvýšené riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8).

#### **Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky**

U pacientů s anamnézou hypertenze nebo mírným až středně těžkým městnavým srdečním selháním je nutné odpovídající sledování a lékařský dohled, protože v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin a edémy.

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

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

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

#### **Kardiovaskulární poruchy, porucha funkce ledvin/jater**

Podávání NSAID může způsobit na dávce závislé snížení tvorby prostaglandinů a urychlit selhání ledvin. Pacienti s největším rizikem této reakce jsou pacienti s poruchou funkce ledvin, srdečními poruchami, dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika, a starší pacienti. U těchto pacientů má být sledována funkce ledvin. U pacientů, u kterých došlo k závažnému selhání ledvin, má být léčba přerušena (viz bod 4.3).

U pacientů se známkami zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů, u kterých došlo k závažnému selhání jater, má být léčba přerušena (viz bod 4.3).

### **Gastrointestinální účinky**

NSAID se mají používat opatrně u pacientů s gastrointestinálními chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože tyto stavy se mohou zhoršit (viz bod 4.8).

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

Riziko krvácení, ulcerace nebo perforace GI traktu stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s peptickým vředem v anamnéze, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnížší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů vyžadujících současně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčivých přípravků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), má být zváženo současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinální toxicity, zejména pokud jsou starší, musí hlásit jakékoli neobvyklé břišní příznaky (zejména krvácení do gastrointestinálního traktu), především v počátečních stádiích léčby.

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

Pokud se u pacientů léčených ibuprofenem objeví gastrointestinální vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

### **Závažné kožní reakce**

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

### **Zhoršená fertilita u žen**

Viz bod 4.6.

### **Maskování symptomů základního infekčního onemocnění**

Přípravek Paracetamol/Ibuprofen Zentiva 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 přípravek Paracetamol/Ibuprofen Zentiva 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.

### **Přípravek Paracetamol/Ibuprofen Zentiva obsahuje sodík**

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

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

Tento léčivý přípravek je kontraindikován v kombinaci s:

- jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
- kyselinou acetylsalicylovou, pokud však nebyla nízká dávka kyseliny acetylsalicylové (pod 75 mg) doporučena lékařem, jelikož současné užívání může zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz body 4.3 a 4.4).  
Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1)
- jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek má být používán s opatrností kvůli obsahu paracetamolu v kombinaci s následujícími přípravky:

### *Chloramfenikol*

Zvýšená koncentrace chloramfenikolu v plazmě.

### *Cholestyramin*

Rychlost absorpce paracetamolu je snížena cholestyraminem. Proto se cholestyramin má užívat s odstupem minimálně jedné hodiny, pokud je vyžadována maximální analgezie.

### *Flukloxacilin*

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

### *Metoklopramid a domperidon*

Metoklopramid a domperidon zvyšují absorpci paracetamolu. Současnému použití však není třeba se vyhýbat.

### *Warfarin*

Antikoagulační účinek warfarinu a dalších kumarinů může být zvýšen při dlouhodobém pravidelném používání paracetamolu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení; příležitostné dávky nemají významný účinek.

Tento léčivý přípravek má být používán s opatrností (vzhledem k přítomnosti ibuprofenu) také v kombinaci s následujícími přípravky:

### *Antikoagulancia*

NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4).

### *Antihypertenziva (inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika*

NSAID mohou snižovat účinky těchto léků. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin), může současné užívání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Tyto interakce mají být brány v úvahu při podávání NSAID pacientům, kteří současně užívají inhibitory ACE nebo antagonisty angiotenzinu II. Tyto kombinace mají být proto podávány

s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství tekutin, a je třeba zvážit pravidelné sledování parametrů funkce ledvin bezprostředně po zahájení kombinované terapie.

Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.

*Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)*

Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).

*Srdeční glykosidy*

NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat GFR a zvyšovat hladiny glykosidu v plazmě.

*Cyklosporin*

Zvýšené riziko nefrotoxicity.

*Kortikosteroidy*

Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).

*Lithium*

Snížená eliminace lithia.

*Methotrexát*

Snížená eliminace methotrexátu.

*Mifepriston*

NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou snižovat jeho účinek.

*Chinolonomá antibiotika*

Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko záchvatů spojených s používáním chinolonových antibiotik. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí.

*Takrolimus*

Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávány současně s takrolimem.

*Zidovudin*

Zvýšené riziko hematologické toxicity vyvolané NSAID při současném podávání se zidovudinem.

U HIV (+) hemofiliků, kteří jsou současně léčeni zidovudinem a ibuprofenem, existuje zvýšené riziko hemartrózy a hematomu.

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

### Těhotenství

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

### **Paracetamol**

Velké množství údajů o těhotných ženách nenaznačuje ani malformační, ani feto/neonatální toxicitu. Epidemiologické studie vývoje nervového systému u dětí vystavených paracetamolu in utero ukazují neprůkazné výsledky.

### **Ibuprofen**

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryofetální vývoj.

Údaje z epidemiologických studií poukazují na zvýšené riziko potratu a malformací srdce a gastroschizy po užívání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Riziko se zvyšuje

s dávkou a délkou terapie. U zvířat se prokázalo, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryo-fetální letalitě. Navíc u zvířat, která dostávala v průběhu organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů, pokud to není zcela nezbytné, se ibuprofen nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávky a léčba má být co nejkratší. Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit

- plod:
  - kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze).
  - renální dysfunkci, která může progredovat do poškození ledvin s oligohydramnionem (viz výše).
- matku a plod na konci těhotenství:
  - možnému prodloužení doby krvácení, k antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách.
  - inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Tento přípravek se proto pokud možno nemá užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a během posledních tří měsíců těhotenství je jeho použití kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou ve velmi malém množství (0,0008 %) přestupovat do mateřského mléka. Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence.

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, ale ne v klinicky významném množství. Dostupné publikované údaje nekontraindikují kojení.

Při krátkodobé léčbě doporučenou dávkou tohoto přípravku není proto nutné přerušit kojení.

#### Fertilita

Existují důkazy, že léčiva inhibující cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů mohou způsobit poruchu ženské plodnosti ovlivněním ovulace, a nedoporučují se ženám, které se pokoušejí otěhotnět. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření na neplodnost, je třeba zvážit vysazení přípravku.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti pozorují tyto účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie tohoto přípravku neprokázaly žádné jiné nežádoucí účinky kromě těch prokázaných pro samotný ibuprofen nebo paracetamol.

V následujícím tabulkovém přehledu jsou uvedeny nežádoucí účinky z farmakovigilančních údajů vycházejících ze zkušeností u pacientů užívajících ibuprofen samotný nebo paracetamol samotný při krátkodobém a dlouhodobém užívání.

Nežádoucí účinky spojené se samotným ibuprofenem nebo samotným paracetamolem jsou uvedeny níže v tabulkovém přehledu podle orgánových tříd a frekvencí.

Frekvence jsou definovány jako: 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 ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

| Třídy orgánových systémů                   | Frekvence    | Nežádoucí účinky   |
|--|--------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému        | Velmi vzácné | Hematopoetické poruchy <sup>1</sup> .  |
| Poruchy imunitního systému                 | Velmi vzácné | Hypersenzitivní reakce jako jsou nespecifické alergické reakce a anafylaxe. Závažné hypersenzitivní reakce <sup>2</sup> .  |
| Poruchy metabolismu a výživy               | Není známo   | Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou   |
| Psychiatrické poruchy                      | Velmi časté  | Zmatenost, deprese a halucinace.   |
| Poruchy nervového systému                  | Méně časté   | Bolest hlavy a závrať.   |
|  | Velmi vzácné | Parestezie, optická neuritida a somnolence. Aseptická meningitida <sup>3</sup> .   |
| Poruchy oka                                | Velmi vzácné | Poruchy vidění.  |
| Poruchy ucha a labyrintu                   | Velmi vzácné | Tinnitus a vertigo.  |
| Cévní poruchy                              | Velmi vzácné | Edém, hypertenze a srdeční selhání byly hlášeny po podání NSAID <sup>4</sup> .   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Velmi vzácné | Reaktivita respiračního traktu včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu a dyspnoe.  |
| Gastrointestinální poruchy                 | Časté        | Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, nepříjemné pocity v dutině břišní, zvracení.   |
|  | Méně časté   | Nadýmání a zácpa.<br>Peptické vředy, gastrointestinální perforace nebo gastrointestinální krvácení projevující se melénou, hematemézí <sup>5</sup> .<br>Ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci po podání přípravku (viz bod 4.4).<br>Gastritida a pankreatitida byly hlášeny méně často. |



|   |              |   |
|---|--------------|---|
| Poruchy jater a žlučových cest            | Velmi vzácné | Zhoršení jaterní funkce, hepatitida a žloutenka <sup>6</sup> .  |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň              | Časté        | Hyperhydróza.   |
|   | Méně časté   | Různé vyrážky, včetně svědění a kopřivky. Angioedém a otoky obličeje.   |
|   | Velmi časté  | Purpura a fotosenzitivita. Exfoliativní dermatitida. Puchýře 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            | Velmi vzácné | Různé formy nefrotoxicity včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu a akutního nebo chronického selhání ledvin.  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Velmi vzácné | Únava a malátnost.  |
| Vyšetření                                 | Časté        | Zvýšené hladiny alanin aminotransferázy, zvýšená aktivita gama-glutamyl transferázy a změněné hodnoty jaterních testů. Zvýšené hladiny kreatininu a urey v krvi.                    |
|   | Méně časté   | Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinin fosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů. |

- 1 Příklady zahrnují agranulocytózu, anemii, aplastickou anemii, hemolytickou anemii, leukopenii, neutropenii, pancytopenii a trombocytopenii.  
**Prvními příznaky jsou** horečka, bolest v krku, povrchové vřidky v dutině ústní, chřipkové příznaky, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.
- 2 **Příznaky mohou zahrnovat:** otoky obličeje, jazyka a hrtanu, dušnost, tachykardii, hypotenzi, (anafylaxi, angioedém nebo vážný šok).
- 3 Byly pozorovány izolované případy u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je systémový lupus erythematosus nebo smíšené onemocnění pojivové tkáně) **s příznaky jako jsou:** ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace (viz bod 4.4).
- 4 Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/ den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombo-embolických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).
- 5 Někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).
- 6 Při předávkování paracetamolem může nastat selhání jater, hepatická nekróza a poškození jater (viz bod 4.9).

#### *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.

#### 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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

### Paracetamol

Poškození jater je možné u dospělých, kteří užili 10 g (odpovídá 20 tabletám) nebo více paracetamolu. Požití 5 g (odpovídá 10 tabletám) nebo více paracetamolu může vést k poškození jater, pokud pacient vykazuje jeden nebo více rizikových faktorů uvedených níže:

- Dlouhodobá léčba karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou nebo jinými léky, které indukují jaterní enzymy.
- Pravidelná konzumace alkoholu nad doporučená množství.
- Pravděpodobnost deplece glutathionu, např. poruchy příjmu potravy, cystická fibróza, infekce HIV, hladovění, kachexie.

### **Příznaky**

Mezi příznaky předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin patří bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití, kdy se projeví abnormální hodnoty jaterních testů. Mohou se vyskytnout abnormality metabolismu glukózy a metabolická acidóza. Při těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, krvácení, hypoglykémii, mozkovému edému a úmrtí. Akutní selhání ledvin, jehož výrazným příznakem je bolest v oblasti beder, s akutní tubulární nekrózou, hematurií a proteinurií, se může vyvinout i bez závažného poškození jater. Byly hlášeny srdeční arytmie a pankreatitida.

### **Léčba**

Při předávkování paracetamolem je nutná okamžitá léčba. Navzdory nedostatku signifikantních časných symptomů pacienti mají být neprodleně převezeni do nemocnice k okamžitému lékařskému ošetření. Příznaky mohou být omezeny na nauzeu nebo zvracení a nemusí odrážet závažnost předávkování nebo riziko poškození orgánů. Léčba má být aplikována v souladu se zavedenými léčebnými postupy.

Do 1 hodiny po předávkování se má zvážit léčba aktivním uhlím. Plazmatická koncentrace paracetamolu má být měřena 4 hodiny po požití nebo později (dřívější údaje o koncentraci jsou nespolehlivé).

Léčba N-acetylcysteinem však může být použita až 24 hodin po požití paracetamolu; maximální ochranný účinek je dosažen až 8 hodin po požití. Účinnost antidota po této době prudce klesá. V případě potřeby má být pacientovi podán intravenózní N-acetylcystein v souladu se stanoveným dávkovacím schématem. Pokud pacient nezvrací, může být perorální metionin vhodnou alternativou pro oblasti daleko od nejbližší nemocnice.

Pacienti, kteří trpí závažnou hepatální dysfunkcí po 24 hodinách od požití, mají vyhledat lékařskou pomoc a mají být léčeni v souladu se zavedenými postupy.

### Ibuprofen

U dětí může požití více než 400 mg/kg ibuprofenu způsobit příznaky předávkování. U dospělých je odpověď na dávku méně jasná.

Poločas předávkování je 1,5-3 hodiny.

### **Příznaky**

U většiny pacientů, kteří užili klinicky významná množství NSAID, se vyvine pouze nauzea, zvracení, bolest v epigastriu nebo zřídka průjem. Dalšími možnými příznaky jsou tinitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení. Při závažnější otravě je pozorována toxicita centrálního nervového systému, která se projevuje jako ospalost, příležitostně excitace a dezorientace nebo kóma. U pacientů se někdy objeví křeče. Při závažné otravě může vzniknout metabolická acidóza a prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně vlivem účinku na aktivitu koagulačních faktorů. Pokud dojde k dehydrataci, může nastat akutní selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu.

Dlouhodobé užívání vyšších než doporučených dávek nebo předávkování mohou vést k renální tubulární acidóze a hypokalemii.

### **Léčba**

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a sledování srdečních a vitálních funkcí, dokud se nestabilizují. Zvažte perorální podání aktivního uhlí, pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství. V případě častých nebo dlouhodobých křečí má být podán intravenózní diazepam nebo lorazepam. V případě astmatu se podávají bronchodilatancia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; jiná analgetika a antipyretika.

ATC kód: N02BE51

#### Mechanismus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu se liší v místě a způsobu účinku. Tyto komplementární způsoby působení jsou také synergické, což znamená, že přípravek má silnější antinociceptivní a antipyretické vlastnosti než jeho léčivé složky užívané samostatně.

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), jehož účinnost inhibice syntézy prostaglandinů byla potvrzena na konvenčních zvířecích zánětlivých modelech. Prostaglandiny zvyšují senzitivitu nociceptivních aferentních nervových zakončení na mediátory, jako je bradykinin.

Analgetický účinek ibuprofenu je způsoben periferní inhibicí isoenzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2) a následným snížením citlivosti nociceptivních nervových zakončení. Ibuprofen také inhibuje migraci leukocytů do míst zánětu. Ibuprofen má významný vliv na míchu, částečně díky své schopnosti inhibovat aktivitu COX. Antipyretický účinek ibuprofenu je způsoben centrální inhibicí syntézy prostaglandinů v hypothalamu. Ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů. U lidí ibuprofen snižuje bolest způsobenou zánětem, otoky a horečku.

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

Přesný mechanismus účinku paracetamolu není dosud zcela objasněn, existují však důkazy, které podporují hypotézu jeho centrálního antinociceptivního účinku. Výsledky různých biochemických testů ukazují na inhibici centrální aktivity enzymu COX-2. Paracetamol může také stimulovat aktivitu sestupných 5-hydroxytryptaminových (serotoninových) drah, které inhibují přenos nociceptivního signálu v míše. Studie prokázaly, že paracetamol je velmi slabým inhibitorem periferních izoenzymů COX-1 a COX-2.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost ibuprofenu a paracetamolu byla prokázána u bolesti typu bolest hlavy, bolest zubů a v případě dysmenorey a horečky; dále byla prokázána účinnost u pacientů s bolestí a horečkou spojenou s nachlazením a chřipkou a u druhů bolesti, jako je bolest v krku, bolest svalů nebo poškození měkkých tkání a bolest zad.

Tento léčivý přípravek je zvláště vhodný k léčbě bolesti, která vyžaduje silnější úlevu od bolesti než 400 mg ibuprofenu nebo 1 000 mg paracetamolu použitého samostatně, nebo jako analgetikum přinášející úlevu od bolesti rychleji než ibuprofen.

#### **Souhrn klinických údajů po podání 2 tablet**

Byly realizovány randomizované, dvojitě zaslepené studie této léčivé kombinace s využitím modelu akutní pooperační bolesti zubů. Tyto studie prokázaly následující:

- Zkoušený léčivý přípravek poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) a ibuprofen 400 mg ( $p < 0,05$ ).
- Tento léčivý přípravek má rychlý nástup účinku s „potvrzeným analgetickým efektem“, jehož bylo dosaženo průměrně po 18,3 minutách. Nástup účinku byl statisticky významně rychlejší než v případě ibuprofenu 400 mg (23,8 minut,  $p = 0,0015$ ). „Silnějšího analgetického účinku“ tohoto přípravku bylo dosaženo průměrně do 44,6 minut (2 tablety na dávku), což je významně dříve než v případě ibuprofenu 400 mg (70,5 minut,  $p = 0,0001$ ).
- Doba trvání analgetického účinku zkoušeného léčivého přípravku byla výrazně delší (9,1 hodin) ve srovnání s paracetamolem 500 mg (4 hodiny) nebo 1000 mg (5 hodin).
- Celkové hodnocení zkoušeného léčivého přípravku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti s 93,2% hodnocením přípravku jako „dobrého“, „velmi dobrého“ nebo „vynikajícího“ v dosažení úlevy od bolesti. Přípravek s fixní kombinací byl signifikantně lepší než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Dále byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená studie léčivého přípravku použitého k léčbě chronické bolesti kolen. Tato studie prokázala následující:

- Zkoušený léčivý přípravek poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg při krátkodobé léčbě ( $p < 0,01$ ) i při dlouhodobé léčbě ( $p < 0,01$ ).
- Celkové hodnocení zkoušeného léčivého přípravku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti s 60,2% hodnocením přípravku jako „dobrého“, nebo „vynikajícího“ v dosažení úlevy od bolesti kolen při dlouhodobé léčbě. Přípravek byl signifikantně lepší než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Ibuprofen**

#### Absorpce

Ibuprofen se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu. Plazmatické hladiny ibuprofenu obsaženého v tomto přípravku se detekují od 5 minut s maximálními plazmatickými koncentracemi dosaženými během 1-2 hodin po požití na lačno. Když byl tento přípravek užíván s jídlem, maximální koncentrace ibuprofenu v plazmě byly nižší a zpožděny o 25 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

#### Distribuce

Ibuprofen se silně váže na plazmatické proteiny. Ibuprofen difunduje do synoviální tekutiny. V omezeném počtu studií byla zjištěna přítomnost velmi nízkých koncentrací ibuprofenu v mateřském mléce.

#### Biotransformace

Ibuprofen je metabolizován v játrech na dva hlavní metabolity s primárním vylučováním ledvinami, buď v původní formě, nebo ve formě hlavních konjugátů, spolu se zanedbatelným množstvím nezměněného ibuprofenu.

#### Eliminace

Vylučování ledvinami je rychlé a úplné. Poločas eliminace je asi 2 hodiny.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ibuprofenu.

### **Paracetamol**

#### Absorpce

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. Plazmatické hladiny paracetamolu obsaženého v tomto přípravku se detekují po 5 minutách, přičemž maximální plazmatické koncentrace se objevují 0,5 až 0,67 hodin po požití na lačno. Když byl tento přípravek užíván s jídlem, maximální hladiny paracetamolu v plazmě byly nižší a zpožděny průměrně o 55 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

#### Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce.

#### Biotransformace

Paracetamol je metabolizován v játrech.

Menší hydroxylovaný metabolit, který je obvykle produkován ve velmi malých množstvích oxidázami se smíšenou funkcí v játrech a detoxikován konjugací s jaterním glutathionem, se může po předávkování paracetamolem hromadit a způsobit poškození jater.

#### Eliminace

Paracetamol se vylučuje močí hlavně ve formě glukuronidových a sulfátových konjugátů, přibližně 10 % pak ve formě glutathionových konjugátů. Méně než 5 % se vylučuje jako nezměněný paracetamol. Eliminační poločas je přibližně 3 hodiny.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu paracetamolu.

Biologická dostupnost a farmakokinetické profily ibuprofenu a paracetamolu obsažených v tomto přípravku se po podání jednorázové dávky ani po podávání opakovaných dávek nemění, když jsou podávány v této kombinaci.

Tento přípravek je vyroben pomocí technologie, která současně uvolňuje ibuprofen i paracetamol, takže léčivé složky poskytují kombinovaný účinek.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologický bezpečnostní profil ibuprofenu a paracetamolu byl stanoven při pokusech na zvířatech a na lidech na základě rozsáhlých klinických zkušeností. Neexistují žádná nová předklinická data relevantní pro předepisujícího lékaře, která doplňují údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

sodná sůl kroskarmelózy  
hyprolóza  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
kyselina stearová  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

roubovaný kopolymer makrogolu a polyvinylalkoholu  
mastek  
slídový pigment s oxidem titaničitým (E 555/E 171)  
glycerol-monooktanodekanoát  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
černý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledné bílé PVC/PVDC/Al blistry.  
Velikost balení: 10, 20, 50 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

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

29/381/20-C

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

Datum první registrace: 24. 5. 2022

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 1. 2025