

sp. zn. sukls216316/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CETALGEN 500 mg/200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje paracetamolum 500 mg a ibuprofenum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety

Bílé nebo téměř bílé, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety o rozměrech 21 mm x 10,5 mm $\pm$ 0,5 mm a na jedné straně označené značkou v podobě dvojitého kruhu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tento léčivý přípravek se používá ke krátkodobé léčbě středně silné bolesti jako je bolest hlavy (nikoli migréna), bolest zad, menstruační bolest, bolest zubů, revmatická a svalová bolest, 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.

CETALGEN je určen pro dospělé od 18 let.

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

Dospělí: 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. Interval mezi dávkami má být alespoň šest hodin.

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

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení symptomů onemocnění. (viz bod 4.4).

Starší lidé

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

Starší lidé 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

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba při dávkování ibuprofenu postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně. Dávka má být co nejnižší a funkce ledvin je třeba sledovat (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientů s renální insuficiencí má být dávka paracetamolu snížena:

Rychlost glomerulární filtrace	Dávka
10-50 ml/min	500 mg po 6 hodinách
< 10 ml/min	500 mg po 8 hodinách

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným selháním ledvin (viz bod 4.3).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba při dávkování ibuprofenu postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně a má být co nejnižší (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientů se zhoršenou funkcí jater nebo Gilbertovým syndromem musí být snížena dávka paracetamolu nebo prodloužen interval mezi dávkami.

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným jaterním selháním (viz bod 4.3).

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se zapíjejí sklenicí vody.

Pro minimalizaci nežádoucích účinků se doporučuje, aby pacienti užívali CETALGEN s jídlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na ibuprofen, paracetamol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- U pacientů s anamnézou hypersenzitivních reakcí (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo kopřivka) ve spojení s kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID).

- Anamnéza gastrointestinálního krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí terapií NSAID.
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed / krvácení (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- U pacientů s poruchami koagulace.
- U pacientů se závažným selháním jater, těžkým selháním ledvin nebo těžkým srdečním selháním (NYHA třída IV) (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).
- Při současném použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol (viz bod 4.5).
- Během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů s alkoholickým selháním jater bez příznaků cirhózy. V případě předávkování okamžitě kontaktujte lékaře, i když se pacient cítí dobře, protože existuje riziko opožděného závažného poškození jater.

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

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

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění:

CETALGEN 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 CETALGEN 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.

Starší lidé:

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 s anamnézou bronchiálního astmatu byly hlášeny případy náhlé bronchokonstrikce po léčbě NSAID.

Porucha funkce jater:

Použití paracetamolu ve vyšších než doporučených dávkách může vést k hepatotoxicitě a dokonce k jaternímu selhání a úmrtí. U pacientů s poruchou funkce jater nebo s anamnézou onemocnění jater, kteří jsou dlouhodobě léčeni ibuprofenem nebo paracetamolem, má být v pravidelných intervalech monitorována funkce jater, protože bylo hlášeno, že ibuprofen má malý a přechodný účinek na jaterní enzymy.

U ibuprofenu, podobně jako u jiných NSAID, byly hlášeny závažné jaterní reakce, včetně žloutenky a případů fatální hepatitidy, i když vzácně. Pokud neobvyklé jaterní testy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo pokud se objeví klinické příznaky a symptomy onemocnění jater, nebo v případě systémových projevů (např. eozinofilie, vyrážka atd.), je třeba ibuprofen vysadit. Bylo hlášeno, že obě léčivé látky, zejména paracetamol, způsobují hepatotoxicitu a dokonce i selhání jater. Vzhledem k hepatotoxicitě je třeba se během léčby vyhnout požívání alkoholu.

Pacienti mají být poučeni, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol nebo ibuprofen.

- *Porucha funkce ledvin:*

Při podávání paracetamolu pacientům se středně těžkou a těžkou renální insuficiencí se doporučuje opatrnost. Pokud jde o ibuprofenovou složku tohoto přípravku, je třeba při zahájení léčby ibuprofenem postupovat opatrně u pacientů s dehydratací nebo poškozením ledvin. Dva hlavní metabolity ibuprofenu se vylučují hlavně močí a zhoršení renálních funkcí může vést k jejich kumulaci. Význam tohoto jevu není znám. Použití NSAID může vést ke zhoršení renálních funkcí. Dávka by měla být udržována co nejnižší a před zahájením léčby a poté pravidelně během užívání přípravku se má posuzovat renální funkce.

- *Kombinované použití ACE inhibitorů nebo antagonistů receptoru angiotensinu, protizánětlivých léčiv a thiazidových diuretik:*

Současné použití léku inhibujícího ACE (ACE-inhibitor nebo antagonist angiotensinového receptoru), protizánětlivého léku (NSAID nebo COX-2 inhibitor) a thiazidového diuretika zvyšuje riziko poškození ledvin. To se týká i použití přípravků s fixní kombinací obsahujících více než jednu z těchto skupin léčiv. Kombinované použití uvedených léků má být doprovázeno zvýšeným sledováním kreatininu v séru, zejména při použití fixní kombinace. Kombinace léků z těchto tří tříd má být používána s opatrností, zejména u starších pacientů nebo u pacientů s již existujícím poškozením ledvin.

- *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 ukazují 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).

- *Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace a perforace:*

Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace (projevující se jako meléna nebo hemateméza), 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 nejnižší 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, antikoagulantia, 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 u pacientů léčených ibuprofenem dojde ke krvácení nebo ulceraci gastrointestinálního traktu, je třeba léčbu přerušit. 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).

- *SLE a smíšená onemocnění pojivových tkání:*

U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a smíšeným onemocněním pojivové tkáně může být zvýšené riziko aseptické meningitidy se symptomy jako je ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace (viz bod 4.8).

- *Závažné kožní reakce:*

V souvislosti s užíváním NSAID byly ojediněle hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální. Tyto reakce zahrnovaly exfoliativní dermatitidy, 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 a paracetamol byl hlášen výskyt akutní generalizované exanthematózní 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.

- *Zvláštní opatření:*

Po dlouhodobé léčbě (> 3 měsíce) analgetiky užívanými každý druhý den nebo častěji se mohou bolesti hlavy rozvinout nebo zhoršit. Bolest hlavy způsobená nadměrným užíváním analgetik (MOH - medication-overuse headache) nemá být léčena zvýšením dávky. V takových případech má být po konzultaci s lékařem užívání analgetik přerušeno.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tento léčivý přípravek (stejně jako jiné přípravky obsahující paracetamol) je kontraindikován v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími paracetamol pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek (stejně jako všechny ostatní přípravky obsahující ibuprofen a NSAID) je kontraindikován v kombinaci s následujícími látkami:

- Kyselina acetylsalicylová

Souběžné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje z důvodu zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.

- Jiné NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek (stejně jako jiné přípravky obsahující paracetamol) má být používán s opatrností v kombinaci s následujícími látkami nebo přípravky:

- Chloramfenikol: zvýšená koncentrace chloramfenikolu v plazmě.
- Flukloxacilin: Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).
- Cholestyramin: Rychlost absorpce paracetamolu je snížena cholestyraminem. Proto se cholestyramin má užívat s odstupem minimálně jedné hodiny, pokud je vyžadována maximální analgezie.
- Metoclopramid a domperidon: Metoclopramid 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 (stejně jako všechny ostatní přípravky obsahující ibuprofen a NSAID) má být používán s opatrností také v kombinaci s následujícími látkami nebo přípravky:

- Antikoagulancia: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4).
- Antihypertenziva: NSAID mohou snižovat účinky těchto léků.
- Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Kyselina acetylsalicylová: Současné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků. 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 občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1)
- 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).

- Diuretika: Snížený účinek diuretik. Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity NSAID.
- Lithium: Snížené vylučování lithia.
- Methotrexát: Snížená eliminace methotrexátu.
- Mifepriston: NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou snižovat jeho účinek.
- Chinolonová 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.

V souvislosti s podáváním NSAID byly hlášeny vrozené abnormality u lidí; jejich četnost je však nízká a nedá se zde vysledovat žádný zřetelný trend. Vzhledem ke známým účinkům NSAID na vývoj kardiovaskulárního systému plodu (riziko předčasné konstrikce/uzavření ductus arteriosus) je použití v posledním trimestru kontraindikováno. Počátek porodu může být opožděn a může být prodlouženo jeho trvání se zvýšenou tendencí ke krvácení jak u matky, tak u dítěte (viz bod 4.3). 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 by se NSAID neměly používat během prvních dvou trimestrů těhotenství nebo během porodu, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod.

Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezů oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Epidemiologické studie vývoje nervového systému u dětí vystavených paracetamolu in utero ukazují neprůkazné výsledky.

Tento přípravek by se proto pokud možno neměl 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 pronikat ve velmi malém množství (0,0008% dávky podávané matce) do mateřského mléka. U kojenců nejsou známy žádné škodlivé účinky.

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.

Plodnost

Použití tohoto léčivého přípravku může u žen narušit plodnost, proto se nedoporučuje pro ženy plánující těhotenství.

Existují důkazy, že léky, které inhibují syntézu cyklooxygenázy / prostaglandinu, jako je ibuprofen, mohou působením na ovulaci ovlivnit ženskou plodnost. Toto ovlivnění je reverzibilní po ukončení léčby. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo které se podrobují vyšetřování neplodnosti, má být zváženo ukončení léčby tímto přípravkem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako je: závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti pozorují tyto účinky, neměli by 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.

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.

Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Poruchy hematopoetického systému (agranulocytóza, anemie, aplastická anemie, hemolytická anemie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie). ¹
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	Reakce z přecitlivělosti, jako jsou nespecifické reakce z přecitlivělosti a anafylaktické reakce. Závažné reakce z přecitlivělosti. ²
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Zmatenost, deprese a halucinace.
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy a závrať.
	Velmi vzácné	Parestzie, optická neuritida a somnolence Izolované případy aseptické meningitidy u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně) v průběhu léčby ibuprofenem (viz bod 4.4).
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy vidění.
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinnitus a závrať.
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Srdeční selhání a edém.
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze
Respirační, hrudní a	Velmi vzácné	Reaktivita respiračního traktu včetně astmatu,

mediastinální poruchy		zhoršení astmatu, bronchospasmů a dušnosti.
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, nepříjemné pocity v dutině břišní, zvracení.
	Méně časté	Nadýmání a zácpa Peptické vředy, perforace žaludeční stěny nebo krvácení z trávicího traktu (viz bod 4.4). Ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy nemoci po podání přípravku (viz bod 4.4). Gastritida a pankreatitida byly hlášeny méně často.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zhoršení jaterní funkce, hepatitida nebo žloutenka. ³
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Různé vyrážky, včetně svědění a kopřivky. Angioedém a otoky obličeje.
	Velmi vzácné	Hyperhydróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliativní dermatitida. Puchýře včetně erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom).
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 po podání paracetamolu. 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.

Popis vybraných nežádoucích účinků:

¹ Prvními příznaky jsou horečka, bolest v krku, povrchové vřidky v dutině ústní, chřipkové příznaky, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a rýma.

² Příznaky mohou zahrnovat: otoky obličeje, jazyka a hrtanu, dušnost, tachykardii, hypotenzi, (anafylaktické reakce, angioedém nebo vaskulární či život ohrožující šok).

³ Při předávkování paracetamolem může nastat akutní selhání jater, porucha jater, hepatická nekróza a poškození jater (viz bod 4.9).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje průběžné 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

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:

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

Příznaky předávkování

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 poškození ledvin. Byly hlášeny srdeční arytmie a pankreatitida.

Léčba předávkování

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 renální dysfunkcí po 24 hodinách od požití, mají být léčeni v souladu se zavedenými postupy.

Ibuprofen

Příznaky předávkování

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.

Léčba předávkování

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: jiná analgetika a antipyretika; Paracetamol, kombinace neobsahující psycholeptika.

ATC kód: N02BE51

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 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.

Klinická účinnost

Souhrn klinických údajů po podání 2 tablet

Byly realizovány randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované 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 ($p < 0,05$) a tyto výsledky jsou klinicky a statisticky významné.

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, 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).

Dále byla provedena randomizovaná, dvojité zaslepená placebem kontrolovaná 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 ($p < 0,0001$) i při dlouhodobé léčbě ($p < 0,01$).

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.

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.

V omezeném počtu studií byla zjištěna přítomnost velmi nízkých koncentrací ibuprofenu v mateřském mléce.

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

Paracetamol

Vstřebávání

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu.

Distribuce

Vazba na plazmatické bílkoviny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce. Plazmatické hladiny paracetamolu obsaženého v tomto přípravku se detekují od 5 minut, 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.

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.

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

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.

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.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

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

Jádro tablety:

Kukuřičný škrob

Povidon (E 1201)

Sodná sůl kroskarmelosy (E 468)

Mikrokrystalická celulóza (E 460)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Glycerol-dibehenát (E 471)

Potahovaná vrstva:

Opadry bílá

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol

Mastek

Oxid titaničitý

Glycerol monooktanodekanoát

Natrium-lauryl-sulfát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní skladovací podmínky.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny buď v bílém, dětském bezpečnostním PVC/PVDC/Al protlačovacím blistru, zesíleném polyesterovou vrstvou, nebo v bílém PVC/PVDC/Al tvrzeném blistru. Každý blister obsahuje 10 tablet.

Kartonová krabička obsahuje 1 blister (10 tablet) nebo 2 blistry (20 tablet) a příbalovou informaci.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

29/174/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 3. 2023