

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Brufen Combi 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

Bílé až téměř bílé, oválné, potahované tablety o rozměrech 19.7 mm x 9.2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Brufen Combi je indikován u dospělých ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti.

Tento léčivý přípravek je zvláště vhodný k potlačení bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný ibuprofen nebo paracetamol.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití.

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

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

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 nejméně šest hodin.

Maximální denní dávka, která nemá být během 24 hodin překročena je šest tablet (3000 mg paracetamolu, 1200 mg ibuprofenu).

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

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je třeba postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně. Dávka má být co nejnižší a funkce ledvin je třeba sledovat (viz bod 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

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

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater včetně Gilbertova syndromu je třeba postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně a má být co nejnižší nebo má být prodloužen interval mezi dávkami (viz bod 4.4. a 5.2).

Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným selháním jater (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 rizika nežádoucích účinků se pacientům doporučuje užívat Brufen Combi s jídlem.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- u pacientů s hypersenzitivními reakcemi v anamnéze (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo kopřivka) spojenými 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).
- u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace, souvisejícími s předchozí léčbou NSAID
- 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 z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
- při současném použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
- během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Paracetamol

Riziko předávkování paracetamolem je vyšší u pacientů s onemocněním jater souvisejícím s alkoholem bez příznaků cirhózy. V případě předávkování je třeba, aby pacient okamžitě kontaktoval lékaře, i když se 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.

Přípravek se nesmí užívat společně s jakýmkoli jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol. Pokud se tak stane, je třeba, aby pacient okamžitě vyhledal lékařskou pomoc i když se cítí dobře, protože to může vést k předávkování (viz bod 4.9).

Ibuprofen

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen užíváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy níže) a užíváním léčivého přípravku 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).

Maskování symptomů základního infekčního onemocnění

Brufen Combi 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 Brufen Combi podává ke zmírnění 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.

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.

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

- *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 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).

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

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 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, antikoagula, 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 ukončit.

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 smíšené onemocnění pojivové tkáně:*

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 pacient po konzultaci s lékařem užívání analgetik přerušit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tento léčivý přípravek (vzhledem k obsahu paracetamolu) je kontraindikován v kombinaci s jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol z důvodu zvýšeného rizika závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek (vzhledem k obsahu ibuprofenu) je kontraindikován v kombinaci s následujícími léčivými látkami:

- Kyselina acetylsalicylová (při dávkách nad 75 mg denně): Souběžné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.
- Jiná NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek (vzhledem k obsahu paracetamolu) 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.
- 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 (vzhledem k obsahu ibuprofenu) 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 (inhibitory ACE a antagonisté angiotenzinu II): NSAID mohou snižovat účinky těchto léků. Současné užívání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, může vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. 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 a poté v pravidelných intervalech.
- Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Kyselina acetylsalicylová: Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoli 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).
- 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 kombinace léčivých látek paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg potahované tablety u žen během těhotenství nejsou žádné zkušenosti.

Vzhledem k přítomnosti ibuprofenu:

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální 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 přípravku Brufen Combi 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 nejnížší dávky a léčba má být co nejkratší. Při podávání přípravku Brufen Combi 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 přípravku Brufen Combi 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 oligohydramnií (viz výše).

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách.
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg potahované tablety kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství.

Vzhledem k přítomnosti paracetamolu:

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

Kojení

Po perorálním podání se paracetamol vylučuje do mateřského mléka v malých množstvích. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky na kojení. Dostupné publikované údaje nekontraindikují kojení.

Ibuprofen a jeho metabolity mohou pronikat do mateřského mléka ve velmi malém množství (0,0008% dávky podávané matce). Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojení.

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

Fertilita

Existují důkazy, že léky, které inhibují cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů, jako je ibuprofen, mohou působením na ovulaci poškodit ženskou plodnost. Použití tohoto léčivého přípravku může u žen narušit plodnost, proto se nedoporučuje pro ženy, které se pokoušejí otěhotnět. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby. U žen, které mají potíže s početím nebo podstupují vyšetření na neplodnost, je třeba zvážit vysazení přípravku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brufen Combi má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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 a jsou seřazeny dle tříd orgánových systémů a četnosti.

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 ¹ .
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivní reakce s kopřivkou a svěděním ² .
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat: otok obličeje, jazyka a hrtanu, dyspnoe, tachykardie, hypotenze (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok) ² .
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Zmatenost, deprese a halucinace.
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy a závrať
	Vzácné	Parastezie
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida ³ , optická neuritida a somnolence.
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinnitus a závrať
Srdeční poruchy	Časté	Edém
	Velmi vzácné	Srdeční selhání ⁴
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze ⁴
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Reaktivita respiračního traktu včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu a dyspnoe ² .
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, nepříjemné pocity v dutině břišní ⁵ , zvracení
	Méně časté	Nadýmání a zácpa Peptidické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, meléna hematemaze ⁶ Ulcerózní stomatitida, exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci ⁷ Gastritida, pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Zhoršení jaterní funkce, hepatitida a žloutenka ⁸ .
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperhydróza
	Méně časté	Různé druhy vyrážky ²
	Velmi vzácné	Byli hlášeny závažné kožní reakce. Purpura a fotosenzitivita. Exfoliativní dermatitida. Bulózní reakce zahrnující erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu ² . 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 ⁹ .
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava a malátnost.
Vyšetření	Časté	Zvýšené hladiny alanin aminotransferázy, 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 Příklady zahrnují agranulocytózu, anemii, aplastickou anemii, hemolytickou anemii, leukopenii, neutropenii, pancytopenii a trombocytopenii

První příznaky jsou: horečka, bolest v krku, povrchové vřídky v dutině ústní, příznaky podobné chřipce, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.

² Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Ty mohou zahrnovat (a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, (b) ovlivnění respiračního traktu, např. astma, zhoršené astma, bronchospasmus nebo dušnost, nebo (c) různé kožní reakce např. svědění, kopřivku, purpuru, angioedém a vzácněji exfoliativní a bulózní dermatózy (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a multiformního erytému).

³ Patogenetický mechanismus léky indukované aseptické meningitidy není zcela objasněn. Dostupné údaje o aseptické meningitidě způsobené NSAID však ukazují na reakci z precitlivělosti (vzhledem k časové souvislosti s užíváním léku a vymizení příznaků po vysazení léku). Za zmínku stojí ojediněle zaznamenané případy aseptické meningitidy u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně) během léčby ibuprofenem s příznaky jako: 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 trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

⁵ Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky jsou povahou gastrointestinální.

⁶ Někdy fatální, zejména u starších pacientů (viz bod 4.4).

⁷ Viz bod 4.4

⁸ Při předávkování paracetamolem může nastat akutní selhání jater, selhání jater, hepatická nekróza a poškození jater (viz bod 4.9).

⁹ Zejména při dlouhodobém užívání, spojené se zvýšenou hladinou močoviny v séru a otoky. Zahrnují také papilární nekrózu.

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

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 nadměrného množství alkoholu.
- c) 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 ukáží 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 s akutní tubulární nekrózou, silnou bolestí v oblasti beder, 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 oblast 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 pozorováno toxické poškození centrálního nervového systému, které se projevuje jako ospalost, příležitostně excitace a dezorientace nebo kóma. U pacientů se někdy objeví křeče. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy a prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně vlivem účinku na aktivitu koagulačních faktorů. Pokud

dojde současně k dehydrataci, může nastat akutní selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu.

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a monitorování 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, anilidy, paracetamol, kombinace kromě psycholeptik. 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.

Ačkoli přesné místo a mechanismus analgetického účinku paracetamolu nejsou jasně definovány, zdá se, že analgezii vyvolává zvýšením prahu bolesti. Potenciální mechanismus může zahrnovat inhibici dráhy oxidu dusnatého zprostředkovanou různými neurotransmiterovými receptory včetně N-methyl-D-aspartátu a substance P.

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové s analgetickým, antiflogistickým a antipyretickým účinkem. Terapeutické účinky léku jako u ostatních NSAID vyplývají z jeho inhibičního účinku na enzym cyklooxygenázu, což vede ke snížení syntézy prostaglandinů.

Farmakodynamické účinky

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).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost kombinovaného přípravku obsahujícího paracetamol 500 mg/ibuprofen 200 mg byla zkoumána ve studiích akutní a chronické bolesti.

V randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované studii bylo 735 pacientů s pooperační bolestí zubů léčeno ½, 1 nebo 2 tabletami kombinovaného přípravku nebo samotným paracetamolem či samotným ibuprofenem nebo placebem.

- Účinnost jedné dávky byla hodnocena pomocí SPRID 0-8 (rozdíl v součtu úlevy od bolesti a intenzity bolesti od 0 do 8 hodin). Výsledky ukazují, že 1 tableta kombinovaného přípravku byla účinnější než placebo, 500 a 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) a 200 mg ibuprofenu ($p = 0,0001$). Podobně byly 2 tablety kombinovaného přípravku účinnější než placebo, 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) a 400 mg ibuprofenu ($p = 0,0221$). Jedna tableta kombinovaného

přípravku byla účinnější než ½ tablety ($p=0,0189$), ale významně se nelišila od 2 tablet kombinovaného přípravku.

- Účinnost více dávek kombinovaného přípravku (podávaných s odstupem nejméně 8 hodin) byla hodnocena jako "počet dokončených 24 hodin s ≤ 1 záchranným lékem" (0, 1, 2, 3 období) 72 hodin po operaci, přičemž pohoda pacientů byla alespoň "dobrá". Výsledky ukazují, že více dávek kombinovaného přípravku (½, 1 a 2 tablety) bylo účinnějších než placebo (všechny $p < 0,0001$).

V randomizované, dvojité zaslepené aktivně kontrolované klinické studii bylo 892 pacientů s chronickou bolestí kolenního kloubu léčeno 1 nebo 2 tabletami kombinovaného přípravku nebo 1000 mg paracetamolu nebo 400 mg ibuprofenu v monoterapii po dobu 13 týdnů (TID).

- Krátkodobá účinnost byla hodnocena pomocí subškály WOMAC pro bolest (0 - 100 mm VAS) v 10. den.

Výsledky ukazují, že 2 tablety (nikoli 1 tableta) kombinovaného přípravku byly účinnější než 1000 mg paracetamolu (-5,3 [-8,5, -2,1]; $p=0,0012$), ale významně se nelišily od 400 mg ibuprofenu.

- Dlouhodobá účinnost byla hodnocena ve 13. týdnu jako spokojenost pacientů se studijní medikací (5bodový Likertův systém; 1 = vynikající, 5 = nepříjemný).

Výsledky ukazují, že v dlouhodobém horizontu byli pacienti více spokojeni s 1 a 2 tabletami kombinovaného přípravku ve srovnání s 1000 mg paracetamolu (-0,28 [-0,51, -0,05], $p=0,0152$ a -0,43 [-0,66, -0,20], $p=0,0002$, resp.), ale ne ve srovnání se 400 mg ibuprofenu.

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

Absorpce

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. 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. 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.

Biotransformace

Paracetamol je metabolizován v játrech.

Minoritní 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.

Paracetamol:

Paracetamol v hepatotoxických dávkách vykazoval genotoxický a karcinogenní potenciál (nádory jater a močového měchýře) u myši a potkanů. Má se však za to, že tato genotoxická a karcinogenní aktivita souvisí se změnami v metabolismu paracetamolu při vysokých dávkách/koncentracích a nepředstavuje riziko pro klinické použití.

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Ibuprofen:

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v pokusech na zvířatech byla pozorována především jako léze a ulcerace v gastrointestinálním traktu. Studie in vitro a in vivo neposkytly žádné klinicky relevantní důkazy o mutagenním potenciálu ibuprofenu. Ve studiích na potkanech a myších nebyly zjištěny žádné důkazy o karcinogenních účincích ibuprofenu. Ibuprofen vedl k inhibici ovulace u králíků i k narušení implantace (uhníždění vajíčka v děloze) u různých druhů zvířat (králík, potkan, myš). Experimentální studie prokázaly, že ibuprofen prochází placentou. U dávek toxických pro matku byl pozorován zvýšený výskyt malformací (defekty komorového septa).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kukuřiční škrob

Krospovidon typ A (E 1202)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Povidon K 30 (E 1201)
Přebobtnalý kukuřičný škrob
Mastek (E553b)
Kyselina stearová (50)

Potahovaná vrstva:

Polyvinylalkohol (E1203)
Mastek (E553b)
Makrogol 3350 (E1521)
Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-PVC/PVDC blistry v krabičkách po 10, 12, 16 nebo 20 potahovaných tabletách
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/048/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 10. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 4. 2024