

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

### **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma 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

Šedé, oválné, lesklé potahované tablety s nápisem "200 M 500" na jedné straně.

Rozměry tablety - délka: 18.9-19.4 mm, šířka: 8.9-9.3 mm, tloušťka: 5.9-7.3 mm.

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikace**

Ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti spojené s bolestí hlavy (včetně migrény), bolestí zubů, muskuloskeletální bolestí a primární dysmenoreou a/nebo k léčbě horečky.

Tento přípravek je vhodný pouze pro bolest, která nebyla zmírněna samotným ibuprofenem nebo paracetamolem.

Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma je určen pro dospělé.

#### **4.2 Dávkování a způsob podání**

##### Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití.

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

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

##### Dospělí

Užívá se jedna tableta až třikrát denně. Interval mezi jednotlivými dávkami má být alespoň šest hodin. Pokud dávka jedné tablety příznaky nezmírní, mohou se užít maximálně dvě tablety až třikrát denně. Kvůli 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.

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.

### Pediatrická populace

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

### Porucha funkce ledvin

V případě mírné až středně těžké poruchy funkce ledvin nemá jednorázová dávka překročit 500 mg paracetamolu (jedna tableta). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním ledvin (viz bod 4.3).

### Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebo Gilbertovým syndromem má být dávka snížena nebo má být prodloužen interval mezi dávkami. Denní dávka nemá překročit 2 g paracetamolu (4 tablety). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkým selháním jater (viz bod 4.3).

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se zapíjí sklenicí vody.

Pacienti mají užívat přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma s jídlem kvůli minimalizaci nežádoucích účinků.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza hypersenzitivních reakcí (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo kopřivka) spojených s užitím kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID).
- Současné použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol – zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
- Aktivní nebo anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Anamnéza gastrointestinálního vředu/perforace nebo krvácení ve vztahu k předchozí léčbě NSAID (viz bod 4.4).
- Cerebrovaskulární nebo jiná aktivní krvácení.
- Neobjasněné poruchy krvetvorby.
- Těžké selhání jater, těžké selhání ledvin nebo těžké srdeční selhání (NYHA třída IV) (viz bod 4.4).
- Současné použití s jinými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně – zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
- Těžká dehydratace (způsobená zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin).
- Poslední trimestr 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 upozorněni, aby současně neužívali žádné další přípravky obsahující paracetamol (viz bod 4.3 a 4.5). V případě předávkování musí pacient vyhledat okamžitou

lékařskou pomoc, 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.

Opatrnost je také doporučena, pokud je paracetamol podáván pacientům s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater, Gilbertovým syndromem, akutní hepatitidou, deficitem glukóza-6-fosfátdehydrogenázy, hemolytickou anémií, zneužíváním alkoholu/chronickým alkoholismem, chronickou podvýživou, nízkým indexem tělesné hmotnosti, anorexií, dehydratací a v případě současného podávání léčivých přípravků, které ovlivňují funkci jater (viz bod 4.5).

### Ibuprofen

Nežádoucí účinky lze minimalizovat užitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy níže) a užíváním dávky s jídlem (viz bod 4.2).

Opatrnost je vyžadována u pacientů s určitými stavy, jako je vrozená porucha metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrie), dehydratace a bezprostředně po velké operaci.

V důsledku souběžného požívání alkoholu a NSAID mohou být zvýšeny nežádoucí účinky spojené s léčivou látkou, zejména ty, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

### Starší pacienti

U starších pacientů je zvýšená frekvence nežádoucích účinků po užití NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

### *Hypersenzitivita*

Těžké akutní hypersenzitivní reakce (například anafylaktický šok) se vyskytují velmi vzácně. Při prvních příznacích hypersenzitivní reakce po užití/podání ibuprofenu musí být léčba okamžitě přerušena. Lékařsky nezbytná opatření, odpovídající příznakům, musí být zahájena odborným personálem.

### *Respirační onemocnění*

U pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s jejich anamnézou bylo hlášeno, že NSAID mohou vyvolat bronchospasmus.

### *Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky*

U pacientů s anamnézou hypertenze a/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, hypertenze 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 celkově 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 (2 400 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 (2 400 mg/den).

U pacientů léčených přípravkem Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma. Byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené s konstrikcí koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

#### *Kardiovaskulární, renální a hepatální poruchy*

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 a dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika a starší pacienti. U těchto pacientů je třeba sledovat funkci ledvin. U pacientů, u kterých došlo k těžkému selhání ledvin, musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

Obecně může pravidelné užívání léků proti bolesti, zejména v kombinaci několika léčivých látek proti bolesti, vést k trvalému poškození ledvin s rizikem selhání ledvin (analgetická nefropatie). Toto riziko může být zvýšeno při fyzické námaze spojené se ztrátou soli a dehydratací. Proto je třeba se takové situaci vyhnout.

U pacientů se známkami zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů, u kterých se rozvine těžké selhání jater, musí být léčba ukončena (viz bod 4.3).

#### *Gastrointestinální účinky*

Pacientům s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) mají být NSAID podávána s opatrností, protože může dojít ke zhoršení těchto stavů (viz bod 4.8).

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

Riziko krvácení, 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 GI toxicity, zejména pokud jsou starší, musí hlásit jakékoli neobvyklé břišní příznaky (zejména krvácení do GI 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 se u pacientů léčených ibuprofenem objeví GI vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

### *SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně*

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

### *Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs)*

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

### *Maskování symptomů základního infekčního onemocnění*

Přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma 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. Pokud se přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma 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.

### *Poruchy srážlivosti krve*

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů). Pacienti s koagulačními poruchami by proto měli být pečlivě sledováni.

### *Bolest hlavy z nadměrného užívání léků*

Dlouhodobé užívání jakéhokoli typu léků proti bolesti hlavy může tyto bolesti zhoršit. Pokud k této situaci dojde nebo na ni existuje podezření, je třeba, aby pacient vyhledal lékařskou pomoc a léčbu je nutné přerušit. Na diagnózu bolesti hlavy z nadměrného užívání léků (MOH) je třeba mít podezření u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy.

### 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 přípravky obsahujícími paracetamol – zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
- kyselinou acetylsalicylovou při dávkách nad 75 mg denně a jinými 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:

- Chloramfenikolem: Zvýšená plazmatická koncentrace chloramfenikolu. Doporučuje se monitorování plazmatických hladin chloramfenikolu, pokud se kombinuje paracetamol s injekční léčbou chloramfenikolem.
- Cholestyraminem: Cholestyramin může snížit absorpci paracetamolu, a proto se nemá podávat do jedné hodiny po podání paracetamolu.
- Metoklopramidem a domperidonem: Metoklopramid a domperidon mohou zvýšit absorpci paracetamolu. Současnému užívání však není nutné se vyhýbat.
- Warfarinem: Antikoagulační účinek warfarinu a dalších kumarinů může být zesílen dlouhodobým pravidelným užíváním paracetamolu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení; příležitostně dávky nemají významný účinek.

- Flukloxacilinem: 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).
- Zidovudinem: zvýšená frekvence neutropenie. Paracetamol a zidovudin mají být podávány pouze na lékařské doporučení.
- Probenecidem: Konjugace paracetamolu s glukuronovou kyselinou je inhibována, což vede k přibližně 50% snížení vylučování paracetamolu. U pacientů, kteří současně užívají probenecid, má být zvážena redukce dávky paracetamolu.
- Hepatotoxické látky (viz bod 4.4) nebo léčivé přípravky, které indukují jaterní mikrosomální enzymy (viz bod 4.9): Hepatotoxičita paracetamolu může být zvyšována současným podáváním léčivých přípravků, které ovlivňují játra, jako jsou barbituráty, tricyklické antidepresiva a alkohol. Léky s indukčním účinkem na enzymy (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) snižují biologickou dostupnost paracetamolu zvýšenou glukuronidací a riziko jaterní toxicity se zvyšuje. Takovým kombinacím je třeba se vyhnout.
- Isoniazidem: v terapeutických dávkách nebo při mírných předávkování paracetamolem byla u pacientů užívajících isoniazid samostatně nebo s jinými léky na tuberkulózu hlášena těžká hepatotoxicita.

Tento léčivý přípravek vzhledem k obsahu ibuprofenu má být používán s opatrností v kombinaci s:

- Antikoagulantii: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulantů, jako je warfarin (viz bod 4.4).
- Antihypertenzivy (ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretiky: 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 zhoršení funkce ledvin, včetně případného 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. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.
- Současné podávání ibuprofenu a diuretik šetřících draslík může vést k hyperkalemii (doporučuje se kontrola draslíku v séru).
- Kyselinou acetylsalicylovou (při dávkách pod 75 mg denně): 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).
- Antiagregancii a selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Srdečními glykosidy: NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat GFR a zvyšovat hladiny glykosidu v plazmě.
- Cyklosporinem: Zvýšené riziko nefrotoxicity.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4)
- Lithiem: Ibuprofen snižuje renální vylučování lithia, v důsledku čehož se mohou zvýšit hladiny lithia v séru. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud není možné provádět časté kontroly lithia v séru a případně snížit dávku lithia.
- Methotrexátem: NSAID inhibují tubulární sekreci methotrexátu a může také dojít k některým metabolickým interakcím se sníženým vylučováním methotrexátu. Proto je při léčbě vysokými dávkami methotrexátu vždy vhodné vyhnout se předepisování NSAID. Riziko potenciální interakce mezi NSAID a methotrexátem má být také zohledněno v souvislosti s léčbou nízkými dávkami methotrexátu, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Při podávání kombinované léčby má být sledována funkce ledvin. Opatrnost je nutná, pokud jsou NSAID a methotrexát podávány během 24 hodin, protože hladiny methotrexátu v plazmě mohou vzrůst, což vede ke zvýšené toxicitě.
- Fenytoinem: Zvýšená hladina fenytoinu v séru.

- Mifepristonem: NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou snižovat jeho účinek.
- Chinolonovými antibiotiky: 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.
- Takrolimem: Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávány současně s takrolimem.
- Zidovudinem: 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.
- Aminoglykosidy: NSAID mohou snížit vylučování aminoglykosidů.
- Probenecidem a sulfinpyrazonem: Přípravky, které obsahují probenecid nebo sulfinpyrazon, mohou zpožďovat vylučování ibuprofenu.
- Inhibitory CYP2C9: Pokud je ibuprofen podáván současně s inhibitory enzymu CYP2C9, může dojít ke zvýšení hladiny ibuprofenu v těle (substrát CYP2C9). Ve studiích s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) bylo prokázáno zvýšení hladiny (S)-(+)-ibuprofenu přibližně o 80 až 100 %. Měla by se zvážit redukce dávky ibuprofenu, pokud jsou současně podávány inhibitory CYP2C9, zejména když je podáván ibuprofen ve vysokých dávkách buď s vorikonazolem nebo flukonazolem.
- Rostlinnými extrakty: Ginkgo biloba může zvýšit riziko krvácení při užívání NSAID.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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

##### Paracetamol

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

##### Ibuprofen

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 gastroschízy po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat se prokázalo, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryofetální letalitě. U zvířat, kterým byl podáván inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetického období, byly navíc hlášeny zvýšené incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma 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 se přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma 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 přípravku Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze);
- renální dysfunkci (viz výše).

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí, což vede k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Z tohoto důvodu, je přípravek Paracetamol/Ibuprofen Vale Pharma kontraindikován během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

#### Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou přestupovat ve velmi malém množství (0,0008 % maternální dávky) 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 omezené 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 je závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti pozorují tyto účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinické studie s tímto přípravkem 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 samotný ibuprofen nebo samotný paracetamol při krátkodobém a dlouhodobém užívání.

Nežádoucí účinky, které byly spojeny se samotným ibuprofenem nebo paracetamolem, jsou uvedeny níže v tabulce podle třídy orgánových systémů a frekvence. 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.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Hematopoetické poruchy <sup>1</sup>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita s kopřivkou a svěděním <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat otok obličeje, jazyka a hrdla, dušnost, tachykardii, hypotenzi (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok) <sup>2</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou <sup>10</sup>
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Zmatenost, deprese a halucinace
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy a závrať
	Vzácné	Parestezie
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida <sup>3</sup> , optická neuritida a somnolence
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinnitus a vertigo
Srdeční poruchy	Časté	Edém <sup>4</sup>
	Velmi vzácné	Srdeční selhání <sup>4</sup>
	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze <sup>4</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Reaktivita respiračního traktu včetně: astmatu, exacerbace astmatu, bronchospasmu a dyspnoe <sup>2</sup>
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie a abdominální dyskomfort <sup>5</sup>
	Méně časté	Peptický vřed, gastrointestinální perforace nebo gastrointestinální krvácení, meléna, hemateméza <sup>6</sup> , vředy v ústech, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby <sup>7</sup> , gastritida, pankreatitida, plynatost a zácpa
Hepatobiliární poruchy	Velmi vzácné	Abnormální funkce jater, hepatitida a žloutenka <sup>8</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhydróza
	Méně časté	Různé kožní vyrážky <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs) (zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu) <sup>2</sup> . Alopecie.
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Fotosenzitivita
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Různé formy nefrotoxicity včetně intersticiální nefritidy, nefrotického

		syndromu a akutního a chronického selhání ledvin <sup>9</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě podání	Velmi vzácné	Únava a celková nevolnost (malátnost)
Vyšetření	Časté	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a abnormální hodnoty jaterních testů po podání paracetamolu. Zvýšené hladiny kreatininu v krvi, zvýšená močovina v krvi.
	Méně časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů.

Popis vybraných nežádoucích účinků:

<sup>1</sup>Příklady zahrnují agranulocytózu, anemii, aplastickou anemii, hemolytickou anemii, leukopenii, neutropenii, pancytopenii a trombocytopenii.

Prvními příznaky jsou horečka, bolest v krku, povrchové vřídky v ústech, příznaky podobné chřipce, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.

<sup>2</sup>Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Mohou zahrnovat a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, b) aktivitu v respiračním traktu, např. astma, zhoršení astmatu, bronchospasmus nebo dušnost, nebo c) různé kožní reakce, včetně vyrážek různých typů, pruritu, kopřivky, purpury, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatóz (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a erythema multiforme).

<sup>3</sup>Mechanismus patogeneze léky indukované aseptické meningitidy není úplně znám. Dostupné údaje týkající se aseptické meningitidy indukované NSAID však poukazují na hypersenzitivní reakci (vzhledem k časové souvislosti s užitím léku a vymizením příznaků po jeho vysazení). Během léčby ibuprofenem byly u pacientů s autoimunními onemocněními (lupus erythematosus, smíšené onemocnění pojivové tkáně) v ojedinělých případech pozorovány symptomy aseptické meningitidy jako ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace (viz bod 4.4).

<sup>4</sup>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) (viz bod 4.4).

<sup>5</sup>Pozorované nežádoucí účinky jsou nejčastěji gastrointestinální povahy.

<sup>6</sup>Někdy fatální, především u starších pacientů.

<sup>7</sup> Viz bod 4.4.

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

<sup>9</sup>Především při dlouhodobém užívání, ve spojení se zvýšenou hladinou močoviny v séru a edémem. Zahrnuje také papilární nekrózu.

<sup>10</sup>U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## **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 nadměrného množství alkoholu.
- 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 objeví 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, hematurii a proteinurií, se může vyvinout i bez závažného poškození jater. 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 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 tinnitus, 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. Příležitostně se u pacientů objeví křeče. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy a prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně v důsledku interference s působením cirkulujících koagulačních faktorů. Při současné dehydrataci, může dojít k akutnímu selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu.

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

### Léčba předávkování

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: Analgetika; jiná analgetika a antipyretika.

ATC Code: N02BE51

### Mechanismus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu se liší v místě a způsobu účinku. Tyto komplementární způsoby působení jsou 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 izoenzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2) s následným snížením citlivosti nociceptivních nervových zakončení. Ibuprofen také inhibuje migraci leukocytů do míst zánětu. Ibuprofen má významný účinek na míchu, částečně díky své schopnosti inhibovat aktivitu COX. Antipyretický účinek ibuprofenu je způsoben centrální inhibicí syntézy prostaglandinů v hypotalamu. 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 užitá jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo 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 občasném 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 poranění měkkých tkání a bolest zad.

#### **Souhrn klinických údajů (podání 2 tablet)**

Byly realizovány randomizované, dvojité zaslepené a placebem kontrolované studie této léčivé kombinace s využitím modelu akutní pooperační bolesti zubů. Tyto studie prokázaly, že:

- Tento 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 účinkem“, 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 kontrolovaná studie léčivého přípravku použitého k léčbě chronické bolesti kolen. Tato studie prokázala, že:

- Tento léčivý přípravek poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg při krátkodobé léčbě ( $p < 0,01$ ) a dlouhodobé léčbě ( $p < 0,01$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Ibuprofen

#### *Absorbce a distribuce*

Ibuprofen je dobře absorbován z gastrointestinálního traktu a silně se váže na plazmatické proteiny. Ibuprofen difunduje do synoviální tekutiny. 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 medián 25 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

#### *Biotransformace a eliminace*

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.

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

#### *Absorbce a distribuce*

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. Vazba na plazmatické proteiny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce.

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 o medián 55 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

#### *Biotransformace a eliminace*

Paracetamol se metabolizuje v játrech a je vylučován 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.

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.

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 léčivý přípravek je vyroben pomocí technologie, která současně uvolňuje ibuprofen i paracetamol, takže léčivé látky 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, které doplňují údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledné, bílé PVC/PVDC/Al blistry ve vnějším obalu;  
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**

Žádné zvláštní požadavky.

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

Vale Pharmaceuticals Limited,  
Dungarvan Enterprise Centre,  
Lower Main Street,  
Dungarvan, Co. Waterford,  
X35 FX45, Irsko

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

07/432/23-C

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

Datum první registrace: 29. 1. 2026

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 1. 2026