

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paracetamol/Ibuprofen Sandoz 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 (tableta).

Bílá až téměř bílá, oválná, potahovaná tableta, s rozměry 19,7 mm x 9,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá symptomatická léčba mírné až středně silné bolesti.

Paracetamol/Ibuprofen Sandoz je zvláště vhodný k léčbě bolesti, kterou se nepodařilo potlačit pomocí samotného ibuprofenu nebo paracetamolu.

Paracetamol/Ibuprofen Sandoz je indikován pro dospělé.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití (ne déle než 3 dny).

Pacient se má poradit s lékařem, pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, nebo pokud je třeba léčivý přípravek užívat déle než 3 dny. Tento léčivý přípravek je určen ke krátkodobému použití a nedoporučuje se používat ho déle než 3 dny.

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 jednotlivými dávkami má být nejméně šest hodin.

Pokud jedna tableta podaná jako jednotlivá dávka příznaky nezmírní, lze užít maximálně dvě tablety až třikrát denně.

Vzhledem k přítomnosti paracetamolu je jednorázová dávka dvě tablety určena pouze pro pacienty s tělesnou hmotností 60 kg a vyšší. Interval mezi dávkami má být nejméně šest hodin.

Maximální dávka je šest tablet během 24 hodin (1200 mg ibuprofenu, 3000 mg paracetamolu).

### *Starší pacienti*

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

U starších pacientů existuje 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*

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nemá být jednotlivá dávka vyšší než 500 mg paracetamolu (1 tableta). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.3).

### *Porucha funkce jater*

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

Denní dávka také nemá přesáhnout 2 g paracetamolu/den (4 tablety) u následujících klinických stavů:

- dospělí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg
- chronický alkoholismus
- dehydratace
- chronická malnutrice.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se zapíjejí vodou.

Pro minimalizaci nežádoucích účinků se doporučuje, aby pacienti užívali Paracetamol/Ibuprofen Sandoz 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 urtikarie), které jsou spojeny s užitím kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID)
- u pacientů s aktivním nebo rekurentním peptickým vředem/hemoragií v anamnéze (dvě nebo více epizod prokázané ulcerace nebo krvácení)
- anamnesticky gastrointestinální krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě nesteroidními antirevmatiky.
- u pacientů s cerebrovaskulárním nebo jiným aktivním krvácením
- u pacientů s těžkou závažnou poruchou funkce jater, těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkým srdečním selháním (třída IV dle NYHA) (viz bod 4.4)
- u pacientů s nevysvětlitelnými poruchami krvetvorby
- u pacientů s těžkou dehydratací (způsobenou zvracením, průjmem nebo nedostatečným příjmem tekutin)
- při současném použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol – zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5)
- během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.6).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### 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 rizika níže).

Tento léčivý přípravek je určen ke krátkodobému podávání a nemá být užíván déle než 3 dny.

Současné užívání s NSAID, včetně specifických inhibitorů cyklooxygenázy-2, zvyšuje riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5) a je třeba se mu vyhnout.

##### *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).

Opatrnost je nutná u pacientů s následujícími stavy:

- Vrozená porucha metabolismu porfyrinů (např. akutní intermitentní porfyrie).
- Dehydratace.
- Bezprostředně po velkém chirurgickém zákroku.

Závažné akutní reakce přecitlivělosti (např. anafylaktický šok) byly pozorovány velmi vzácně. Při prvních příznacích reakce přecitlivělosti po užití/podání ibuprofenu musí být léčba ukončena. Odborný personál musí v souladu s příznaky zahájit lékařsky nezbytná opatření.

U pacientů s astmatem, sezónní alergickou rýmou, vyklenutím nosní sliznice (tj. nosními polypy), chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou infekcí dýchacích cest (zejména pokud je spojena s příznaky podobnými alergické rýmě) jsou reakce na NSAID, jako je exacerbace astmatu (tzv. intolerance analgetik / astma indukované analgetiky), Quinckeho edém nebo kopřivka, častější než u ostatních pacientů. U těchto pacientů se doporučuje zvláštní opatrnost (přípravenost na pohotovost). To platí i pro pacienty alergické na jiné látky, např. s kožními reakcemi, pruritem nebo kopřivkou.

Současnou konzumací alkoholu při užívání NSAID se může zvýšit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčivými látkami, zejména těch, které se týkají gastrointestinálního traktu nebo centrálního nervového systému.

##### *Respirační onemocnění*

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

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

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

U pacientů, u kterých došlo k závažnému selhání ledvin, má být léčba ukončena (viz bod 4.3).

##### *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 (2400 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).

U pacientů léčených ibuprofenem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.

#### *Gastrointestinální 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 GI 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, antikoagulační, 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.

NSAID se mají používat opatrně u pacientů s GI chorobami v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože může dojít k exacerbaci těchto stavů (viz bod 4.8).

#### *SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně*

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

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

V souvislosti s užíváním ibuprofenu byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), zahrnující exfoliativní dermatitidu, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN), polékovou reakci 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).

Výjimečně může být varicella původcem závažných infekčních komplikací postihujících kůži a měkké tkáně. Dosud nelze vyloučit, že se na zhoršení těchto infekcí podílejí NSAID. Proto je vhodné se v případě varicelly vyhnout užívání ibuprofenu.

#### *Maskování symptomů základního infekčního onemocnění*

Ibuprofen 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 ibuprofen 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*

Ibuprofen může dočasně inhibovat funkci krevních destiček (agregaci trombocytů). Pacienti s poruchami koagulace proto mají 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 je na ni podezření, je třeba, aby pacient vyhledal lékařskou pomoc a léčbu je nutné přerušit. Na diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků (medication overuse headache, MOH) je třeba mít podezření u pacientů, kteří mají časté nebo každodenní bolesti hlavy navzdory (nebo kvůli) pravidelnému užívání léků proti bolesti hlavy.

#### *Další informace*

Obecně platí, že navyklé užívání léků proti bolesti, zejména při kombinaci několika léčivých látek tlumících bolest, může vést k trvalému poškození ledvin s rizikem jejich selhání (analgetická nefropatie). Toto riziko se může zvýšit při fyzické zátěži spojené se ztrátou soli a dehydratací. Proto je třeba se takové léčbě vyhnout.

#### Paracetamol

Opatrnost se doporučuje, pokud je paracetamol podáván pacientům s:

- poruchou funkce ledvin
- poruchou funkce jater
- Gilbertovým syndromem
- akutní hepatitidou
- deficitem glukóza-6-fosfát dehydrogenázy
- hemolytickou anémií
- abúzem alkoholu/chronickým alkoholismem
- chronickou malnutricí, nízkým body mass indexem, anorexií
- dehydratací
- současným podáváním léčivých přípravků, které ovlivňují funkci jater (viz bod 4.5).

Při předávkování existuje riziko závažného poškození jater. Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů s onemocněním jater souvisejícím s alkoholem bez známek cirhózy. Jednorázové podání několikanásobku maximální denní dávky paracetamolu může vážně poškodit játra. V takových případech nedochází k bezvědomí. V případě předávkování musí pacient okamžitě kontaktovat lékaře, i když se cítí dobře, protože existuje riziko opožděného závažného poškození jater (viz bod 4.9). V případě chronického alkoholismu se doporučuje opatrnost (viz také bod 4.2). Během léčby paracetamolem se nemá konzumovat alkohol.

Pacienti mají být upozorněni, aby neužívali současně jiné přípravky obsahující paracetamol, kvůli riziku závažného poškození jater v případě předávkování (viz body 4.3 a 4.9).

Základní onemocnění jater zvyšuje riziko poškození jater v souvislosti s paracetamolem. Pacienti, u kterých došlo k poškození funkce jater nebo ledvin se mají před použitím tohoto léčivého přípravku poradit s lékařem.

U pacientů vykazujících známky zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů, u kterých se rozvine těžké jaterní selhání (viz bod 4.3), má být léčba ukončena.

U pacientů s deplecí glutathionu může použití paracetamolu zvýšit riziko metabolické acidózy (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.

#### *Potenciální interference s laboratorními testy*

Příjem paracetamolu může ovlivnit stanovení kyseliny močové pomocí kyseliny fosfowolframové i stanovení krevního cukru pomocí glukózooxidázy-peroxidázy.

#### *Testy moči*

Paracetamol v terapeutických dávkách může interferovat se stanovením 5-hydroxyindolactové kyseliny (SHIAA) a způsobovat falešně pozitivní výsledky. Falešná stanovení lze eliminovat tím, že pacient nebude užívat paracetamol několik hodin před odběrem a během odběru vzorku moči.

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

### Tento léčivý přípravek je kontraindikován v kombinaci s:

- jinými léčivými přípravky obsahujícími paracetamol z důvodu zvýšeného rizika závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

### Tento léčivý přípravek se nemá užívat v kombinaci s:

- tento léčivý přípravek se nemá užívat s jinými léčivými přípravky, které obsahují ibuprofen, kyselinu acetylsalicylovou, salicyláty nebo s jakýmkoli jinými protizánětlivými léky (NSAID), pokud to nedoporučí lékař, protože mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

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

- Antikoagulancia: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4).
- Antihypertenziva (ACE inhibitory, betablokátory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika: NSAID mohou snižovat účinky těchto léků. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin), může současné užívání ACE inhibitoru, betablokátoru nebo antagonisty angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Tyto kombinace mají být proto podávány s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být dostatečně hydratováni, a je třeba zvážit pravidelné sledování parametrů funkce ledvin bezprostředně po zahájení kombinované terapie, a poté v pravidelných intervalech. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.
- Současné podávání ibuprofenu a kalium šetřících diuretik může vést k hyperkalemii (doporučuje se kontrola sérového draslíku).
- 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 z důvodu možného zvýšení 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. 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. Současné užívání ibuprofenu s digoxinem může zvýšit hladinu digoxinu v séru. Kontrola sérového digoxinu není při správném užívání zpravidla nutná (maximálně po dobu 3 dnů).
- Kolestyramin: Současné podávání ibuprofenu a kolestyraminu může snížit absorpci ibuprofenu v gastrointestinálním traktu. Klinický význam však není znám.
- Cyklosporin: Zvýšené riziko nefrotoxicity.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Lithium: Snížená eliminace lithia. Kontrola sérového lithia není při správném užívání zpravidla nutná (maximálně po dobu 3 dnů).
- Methotrexát: Existují důkazy o potenciálním zvýšení plazmatických hladin methotrexátu. Podávání ibuprofenu během 24 hodin před nebo po podání methotrexátu může vést ke zvýšeným koncentracím methotrexátu a zvýšení jeho toxického účinku.
- Mifepriston: NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože NSAID mohou snižovat jeho účinek.
- Fenytoin: Současné užívání ibuprofenu s fenytoinem může zvýšit hladinu fenytoinu v séru. Kontrola hladiny fenytoinu v séru se při správném užívání zpravidla nevyžaduje (maximálně po dobu 3 dnů).
- Chinolonová antibiotika: Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko křečí spojených s používáním chinolonových antibiotik. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí.
- Deriváty sulfonfylmočoviny: Klinické studie prokázaly interakce mezi NSAID a antidiabetiky (deriváty sulfonfylmočoviny). Vzácně byly hlášeny případy hypoglykemie u pacientů se současným podáváním derivátů sulfonfylmočoviny a ibuprofenu. Jako preventivní opatření při současném užívání se doporučuje kontrola hodnot glykemie.
- 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.
- Aminoglykosidy: NSAID mohou snižovat vylučování aminoglykosidů.
- Probenecid a sulfinpyrazon: Léčivé přípravky obsahující probenecid nebo sulfinpyrazon mohou zpomalit vylučování ibuprofenu.
- Inhibitory CYP2C9: Současné podávání ibuprofenu s inhibitory CYP2C9 může zvýšit expozici ibuprofenu (substrát CYP2C9). Ve studii s vorikonazolem a flukonazolem (inhibitory CYP2C9) byla prokázána zvýšená expozice (S)-(+)-ibuprofenu přibližně o 80 až 100 %. Při současném podávání inhibitorů CYP2C9, zvláště při podávání vysokých dávek ibuprofenu s vorikonazolem nebo flukonazolem, je třeba zvážit snížení dávky ibuprofenu.
- Bylinné extrakty: Ginkgo biloba může zvýšit riziko krvácení při užívání NSAID.

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

- Chloramfenikol: Zvýšená koncentrace chloramfenikolu v plazmě.
- Kolestyramin: Rychlost absorpce paracetamolu je snížena kolestyraminem. Proto se kolestyramin má užívat s odstupem minimálně jedné hodiny, pokud je vyžadována maximální analgezie.
- Léčivé látky, které urychlují vyprazdňování žaludku, např. metoklopramid a domperidon: Zvyšuje se absorpce paracetamolu. Léčivé látky zpomalující vyprazdňování žaludku: Absorpci paracetamolu lze snížit léčivými látkami, které zpomalují vyprazdňování žaludku, např. propanthelin, antidepresiva s anticholinergními vlastnostmi a narkotická analgetika.
- Warfarin/antikoagulancia: 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.
- Zidovudin: zvýšená frekvence výskytu neutropenie. Paracetamol a zidovudin proto mají být podávány současně pouze na doporučení lékaře.
- Probenecid: Konjugace paracetamolu s kyselinou glukuronovou je inhibována, což vede ke snížení clearance paracetamolu přibližně o 50 %. U pacientů, kteří současně užívají probenecid, je třeba zvážit snížení dávky paracetamolu.

- Hepatotoxické látky (viz bod 4.4) nebo léčivé přípravky, které indukují jaterní mikrozomální enzymy (viz bod 4.9): Hepatotoxicitu paracetamolu může být zesílena současným podáváním léčivých přípravků ovlivňujících játra, jako jsou barbituráty, tricyklická antidepresiva a alkohol.
- U pacientů užívajících isoniazid samotný nebo s jinými léčivými přípravky na tuberkulózu byla hlášena závažná hepatotoxicita při terapeutických dávkách nebo středně závažné předávkování paracetamolem.
- Flukloxacilin: Současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

S použitím kombinace paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg u žen během těhotenství nejsou žádné zkušenosti.

##### *Z důvodu 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 pravděpodobně 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 Paracetamol/Ibuprofen Sandoz 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 konstriktce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů, pokud to není zcela nezbytné, se přípravek Paracetamol/Ibuprofen Sandoz nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku a léčba má být co nejkratší. Při podávání přípravku Paracetamol/Ibuprofen Sandoz po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstriktce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstriktce ductus arteriosus má být podávání přípravku Paracetamol/Ibuprofen Sandoz ukončeno.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

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

matku a novorozence 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 přípravek Paracetamol/Ibuprofen Sandoz kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

##### *Z důvodu přítomnosti paracetamolu*

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.

##### Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou ve velmi malém množství (0,0008 % z dávky užití matkou) přestupovat do mateřského mléka. Jelikož dodnes nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence, není při krátkodobé léčbě doporučenou dávkou ibuprofenu nutné kojení přerušit.

Paracetamol se po perorálním podání vylučuje do mateřského mléka, ale ne v klinicky významném množství. Dostupné publikované údaje nekontraindikují kojení. V důsledku toho může být paracetamol užíván během kojení podle doporučení.

#### 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 pro neplodnost, je třeba zvážit ukončení užívání přípravku.

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

Paracetamol/Ibuprofen Sandoz nemá žádné nebo má zanedbatelné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti zaznamenají tyto účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinické studie s kombinací paracetamol/ibuprofen neprokázaly žádné jiné nežádoucí účinky, než byly prokázány pro samotný ibuprofen nebo paracetamol.

U následujících nežádoucích účinků je třeba vzít v úvahu, že jsou převážně závislé na dávce a individuálně se liší.

Nejčastěji byly pozorovány gastrointestinální nežádoucí účinky. Mohou se vyskytnout peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Po podání byly hlášeny nauzea, zvracení, průjem, flatulence, zácpa, dyspepsie, bolest břicha, meléna, hemateméza, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby (viz bod 4.4). Méně často byla pozorována gastritida. Zejména riziko výskytu gastrointestinálního krvácení závisí na velikosti dávky a délce léčby.

V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny otoky, hypertenze a srdeční selhání.

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

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Infekce a infestace	Velmi vzácné	Exacerbace zánětu souvisejícího s infekcí (např. rozvoj nekrotizující fasciitidy); Závažné kožní infekce a komplikace

		postihující měkké tkáně při infekci varicellou (ve výjimečných případech).
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Hematopoetické poruchy <sup>1</sup> .
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivní reakce, jako jsou nespecifické alergické reakce a anafylaxe.
	Méně časté	Urtikarie a pruritus
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat: otok obličeje, jazyka a hrtanu, dušnost, tachykardii, hypotenzi (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok) <sup>2</sup> .
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Zmatenost, deprese, psychotické reakce, halucinace.
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy, závrať, nespavost, agitovanost, iritabilita, únava.
	Vzácné	Parestezie, abnormální sny.
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida <sup>3</sup> , optická neuritida, somnolence.
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy vidění. Každý pacient s očními potížemi by měl podstoupit oftalmologické vyšetření.
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinitus, vertigo, ztráta sluchu.
Srdeční poruchy	Časté	Edém
	Velmi vzácné	Srdeční selhání, palpitace, infarkt myokardu
	Není známo	Kounisův syndrom
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze, vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Reaktivita respiračního traktu, včetně astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu a dyspnoe <sup>2</sup> .
Gastrointestinální poruchy	Časté	Gastrointestinální obtíže, jako je bolest břicha, zvracení, průjem, dyspepsie, nauzea, flatulence, zácpa, pálení žáhy a mírné ztráty krve z gastrointestinálního traktu, které mohou ve výjimečných případech způsobit anemii.

	Méně časté	Gastrointestinální ulcerace, potenciálně s krvácením a perforací nebo gastrointestinálním krvácením, meléna, hematemeze <sup>4</sup> , ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby <sup>5</sup> , gastritida.
	Velmi vzácné	Ezofagitida, pankreatitida, tvorba střevních, membránovitých striktur.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Jaterní dysfunkce, poškození jater, zejména při dlouhodobé léčbě, jaterní selhání, akutní hepatitida, žloutenka <sup>6</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Hyperhidróza.
	Méně časté	Různé kožní vyrážky <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (např. erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, bulózní reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu <sup>2</sup> ), purpura, alopecie.
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), fixní lékový exantém (FDE), fotosenzitivní reakce.
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Poškození ledvinové tkáně (papilární nekróza).
	Velmi vzácné	Různé formy nefrotoxicity, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu, akutního a chronického selhání ledvin.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava, malátnost.
Vyšetření	Časté	Zvýšené hladiny alanin-aminotransferázy, zvýšená hladina gama-glutamyl transferázy a abnormální hodnoty jaterních testů změřené paracetamolem. Zvýšené hladiny kreatininu a urey v krvi.
	Méně časté	Zvýšená aspartát-aminotransferáza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinin fosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů.
	Vzácné	Zvýšená koncentrace kyseliny močové v krvi.

#### 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 dutině ústní, chřipkové příznaky, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.

<sup>2</sup> Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Ty mohou spočívat v (a) nespecifických alergických reakcích

a anafylaxi, (b) aktivitě dýchacích cest, např. astmatu, zhoršeném astmatu, bronchospasmu nebo dušnosti, nebo (c) různých kožních reakcích, např. pruritu, kopřivce, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatózách (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a multiformního erytému).

- <sup>3</sup> Patogenní mechanismus aseptické meningitidy vyvolané léky není zcela objasněn. Dostupné údaje o aseptické meningitidě související s NSAID však ukazují na reakci z přecitlivělosti (vzhledem k časové souvislosti s užíváním léčivého přípravku a vymizení příznaků po vysazení léčivého přípravku). Za zmínku stojí ojedinělé 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, pocit na zvracení, zvracení, horečka nebo dezorientace (viz bod 4.4).
- <sup>4</sup> Někdy fatální, zejména u starších pacientů.
- <sup>5</sup> Viz bod 4.4.
- <sup>6</sup> Při předávkování paracetamolem může nastat akutní selhání jater, selhání jater, nekróza jater a poškození jater (viz bod 4.9).

#### Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívali paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou v důsledku pyroglutamové acidózy (viz bod 4.4).

Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout v důsledku nízkých hladin glutathionu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

### 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*

Příznaky předávkování mohou zahrnovat nauzeu, zvracení, bolest břicha nebo vzácněji průjem. Možný je také nystagmus, rozmazané vidění, hučení v uších, bolest hlavy a krvácení do gastrointestinálního traktu. Při závažnějších otravách se projevuje toxicita v centrálním nervovém systému, projevující se závratěmi, malátností, ospalostí, příležitostně excitací a dezorientací nebo kómatem. Příležitostně se u pacientů objevují křeče. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy a k prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně v důsledku interference s působením cirkulujících koagulačních faktorů. Při současně dehydrataci může dojít k akutnímu poškození ledvin a 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.

### 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 je u pacienta přítomen 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*

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 do 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 pro oblasti daleko od nejbližší nemocnice vhodnou alternativou perorální metionin.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; jiná analgetika a antipyretika.  
ATC kód: N02BE51

### Mechanismus účinku

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

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 tohoto léku jako NSAID vyplývají z jeho inhibičního účinku na enzym cyklooxygenázu, což vede ke snížení syntézy prostaglandinů.

### Farmakodynamika

Antipyretické účinky ibuprofenu jsou způsobeny centrální inhibicí prostaglandinů v hypothalamu.

Ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci krevních destiček. U lidí ibuprofen snižuje zánětlivou bolest, otoky a horečku.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen může při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci trombocytů. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla jednorázová dávka ibuprofenu 400 mg užitá během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s okamžitým uvolňováním (81 mg), došlo ke snížení 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 nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové. Při občasném 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, dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii bylo 735 pacientů s pooperační bolestí zubů léčeno ½, 1 nebo 2 tabletami kombinovaného přípravku nebo monoterapií paracetamolem či 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 jednotlivá dávka kombinace 1 tablety byla účinnější než placebo, 500 a 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) a 200 mg ibuprofenu ( $p = 0,0001$ ). Podobně byla jednotlivá dávka 2 tablet kombinace 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 vícenásobných dávek kombinovaného přípravku (podávaných s odstupem nejméně 8 hodin) byla hodnocena jako „počet dokončených 24 hodin s  $\leq 1$  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, dvojitě zaslepené aktivně kontrolované klinické studii bylo 892 pacientů s chronickou bolestí kolena 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 dvě tablety (nikoliv 1 tableta) kombinace byly účinnější než 1000 mg paracetamolu (-5,3 [-8,5, -2,1];  $p = 0,0012$ ), ale dvě tablety se významně nelišily od 400 mg ibuprofenu.
- Dlouhodobá účinnost byla hodnocena ve 13. týdnu jako spokojenost pacientů se studijní medikací (5bodový Likertův systém; 1 = výborná, 5 = nepřijatelná).

Výsledky ukazují, že v dlouhodobém horizontu byli pacienti s kombinací (1 a 2 tablety) spokojenější 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 a je silně vázán na plazmatické bílkoviny. Ibuprofen difunduje do synoviální tekutiny. Po podání jednorázové perorální dávky tablet paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg bylo dosaženo plazmatických hladin celkového ibuprofenu ( $C_{max}$ ) do 75 minut po požití nalačno. Průměrné hodnoty AUC a  $C_{max}$  celkového ibuprofenu v plazmě (R- a S-ibuprofen) byly 61,467  $\mu\text{g h/ml}$  a 17,537  $\mu\text{g/ml}$ . Při užívání tablet paracetamol/ibuprofen 500 mg/200 mg s jídlem byly maximální plazmatické hladiny pro S-ibuprofen 8,934  $\mu\text{g/ml}$  a bylo jich dosaženo po 80 minutách. Hodnota AUC byla 33,985  $\mu\text{g h/ml}$ .

### *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

### *Absorpce*

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. Vazba na plazmatické bílkoviny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce. Maximálních plazmatických hladin paracetamolu z tablet paracetamolu/ibuprofenu 500 mg/200 mg je dosaženo za 30 minut po požití nalačno. Průměrná plazmatická hodnota AUC a  $C_{max}$  pro paracetamol byly 27,157  $\mu\text{g h/ml}$  a 8,969  $\mu\text{g/ml}$ . Když byly tablety paracetamolu/ibuprofenu 500 mg/200 mg užity s jídlem, maximální plazmatické hladiny paracetamolu byly 5,762  $\mu\text{g/ml}$  a objevily se za 1,0 hodinu. Hodnota AUC byla 23,555  $\mu\text{g h/ml}$ .

### *Biotransformace a eliminace*

Paracetamol je metabolizován v játrech a vylučuje se 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.

### Kombinace ibuprofenu a paracetamolu

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

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 ve studiích se zvířaty i lidmi na základě rozsáhlých klinických zkušeností. Neexistují žádná nová předklinická data relevantní pro předepisujícího lékaře, která by doplňovala údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

Ibuprofen představuje riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

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

Kukuřičný škrob  
Krosповidon (E 1202)  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)  
Povidon K 30 (E 1201)  
Předbobtnalý škrob  
Mastek (E 553b)  
Kyselina stearová

#### Potahová vrstva

Polyvinylalkohol (E 1203)  
Mastek (E 553b)  
Makrogol 3350 (E 1521)  
Oxid titaničitý (E 171)

### **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.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al-PVC/PVDC neprůhledné bílé blistry.  
Balení v blistrech: 10, 16 nebo 20 potahovaných tablet.  
Balení v jednodávkových blistrech: 10x1, 16x1 nebo 20x1 potahovaná tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Tento léčivý přípravek představuje riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).  
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz s.r.o., Píkrtova 1737/1a, 140 00 Praha – Nusle, Česká republika

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

07/322/22-C

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

Datum první registrace: 30. 4. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 1. 2026