

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CETALGEN 500 mg/200 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 200 mg ibuprofenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

Biele až takmer biele, podlhovasté, bikonvexné filmom obalené tablety s rozmermi (21 mm x 10,5 mm) ± 0,5 mm a na jednej strane označené dvojitém krúžkom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na krátkodobú liečbu stredne silnej bolesti spojenej s bolesťou hlavy (nie migrénou), chrbta, menštruačnou bolesťou, bolesťou zubov, reumatickou a svalovou bolesťou, nachladnutím a chrípkou, zapáleným hrdlom a horúčkou.

Tento liek je zvlášť vhodný na bolesť, ktorá vyžaduje silnejšiu analgéziu ako samostatný ibuprofén alebo paracetamol.

CETALGEN 500 mg/200 mg je určený pre dospelých od 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len na krátkodobé použitie.

Najnižšia účinná dávka sa má použiť na čo najkratšiu dobu potrebnú na úľavu od príznakov (pozri časť 4.4).

Ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo ak je potrebné tento liek užívať viac ako 3 dni, pacient sa má poradiť s lekárom.

Dospelí

Jedna tableta sa užíva najviac trikrát denne. Interval medzi dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Ak dávka jednej tablety nezmierni príznaky, môžu sa užiť maximálne dve tablety najviac trikrát denne. Interval medzi dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Počas 24 hodín sa nemá užiť viac ako šesť tabliet (3 000 mg paracetamolu, 1 200 mg ibuprofenu).

Nežiaduce reakcie sa môžu minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Staršie osoby

Nevyžadujú sa žiadne zvláštne úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku nežiaducich reakcií. Ak sa nesteroidný protizápalový liek (NSAID) považuje za nevyhnutný, má sa použiť najnižšia účinná dávka v čo najkratšom možnom čase. Počas liečby NSAID je potrebné pacienta pravidelne sledovať na gastrointestinálne krvácanie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je pri podávaní ibuprofenu potrebná opatrnosť. Dávkovanie sa má nastaviť individuálne. Dávka sa má udržiavať na čo najnižšej úrovni a má sa monitorovať funkcia obličiek (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka paracetamolu znížiť:

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie	Dávka
10 – 50 ml/min	500 mg každých 6 hodín
< 10 ml/min	500 mg každých 8 hodín

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhaním obličiek (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť pri dávkovaní ibuprofenu. Dávka sa má nastaviť individuálne a má udržiavať na čo najnižšej úrovni (pozri časť 4.3, 4.4 a 5.2).

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo Gilbertovým syndrómom sa musí dávka paracetamolu znížiť alebo sa musí predĺžiť dávkovací interval.

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Nie je určený pre deti a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Tablety sa majú zapíť pohárom vody.

Na minimalizovanie vedľajších účinkov sa odporúča, aby pacienti užívali CETALGEN 500 mg/200 mg s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na ibuprofén, paracetamol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- U pacientov s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) v anamnéze (napr. bronchospazmus, angioedém, astma, rinitída alebo urtikária).
- Anamnéza gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- Aktívny peptický vred alebo anamnéza rekurentného peptického vredu/krvácania (dve alebo viac rôznych epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania).
- U pacientov s poruchami zrážanlivosti krvi.
- U pacientov so závažným zlyhávaním pečene, závažným zlyhaním obličiek alebo závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda IV) (pozri časť 4.4).
- Súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávok kyseliny acetylsalicylovej nad 75 mg denne (pozri časť 4.5).
- Súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol (pozri časť 4.5).

- Počas posledného trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko spojené s predávkovaním paracetamolom je vyššie u pacientov s indukovaným poškodením pečene spôsobeným alkoholom, bez príznakov cirhózy. V prípade predávkovania okamžite kontaktujte lekára, aj keď sa pacient cíti dobre, pretože existuje riziko oneskoreného ťažkého poškodenia pečene.

Pri súbežnom podávaní paracetamolu s flukloxacilínom sa odporúča opatrnosť kvôli zvýšenému riziku metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ako aj u pacientov, ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Na zníženie rizika nežiaducich účinkov používajte najnižšiu účinnú dávku na čo najkratšiu dobu potrebnú na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne poruchy nižšie) a liek užite s jedlom (pozri časť 4.2).

Maskovanie príznakov infekcie

CETALGEN môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby a tým zhoršiť výsledok infekcie. Toto sa pozorovalo pri komunitne získanej pneumónii a bakteriálnych komplikáciách spôsobených ovčimi kiahňami. Ak sa CETALGEN podáva na zníženie horúčky alebo uvoľnenie od bolesti v súvislosti s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice má pacient pri pretrvávajúcich alebo zhoršujúcich sa príznakoch stav konzultovať s lekárom.

Starší pacienti

Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, čo môže byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Opatrnosť je potrebná u pacientov s nasledujúcimi stavmi:

- *Poruchy dýchacej sústavy*

U pacientov trpiacich bronchiálnou astmou alebo s anamnézou bronchiálnej astmy boli po liečbe NSAID hlásené prípady náhlej bronchokonstrikcie.

- *Porucha funkcie pečene*

Užívanie paracetamolu vo vyšších dávkach ako sa odporúča, môže viesť k hepatotoxicite a dokonca k zlyhaniu pečene a smrti. U pacientov so zhoršenou funkciou pečene alebo s anamnézou ochorenia pečene, ktorí sa dlhodobo liečia ibuprofénom alebo paracetamolom, sa má v pravidelných intervaloch monitorovať funkcia pečene, pretože sa uvádza, že ibuprofén má malý a prechodný účinok na pečenné enzýmy.

Pri ibuprofene ako aj pri iných NSAID boli hlásené závažné hepatálne reakcie vrátane žltacky a prípady fatálnej hepatitídy, hoci boli zriedkavé. Ak netypické pečenné testy pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak sa objavia klinické prejavy a symptómy konzistentné s ochorením pečene alebo ak sa objavia systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka atď.), ibuprofén sa má vysadiť. Uvádza sa, že obe liečivá spôsobujú hepatotoxicitu a dokonca zlyhanie pečene, najmä paracetamol. V dôsledku hepatotoxicity je nutné sa počas liečby vyhnúť konzumácii alkoholu.

Pacientov treba poučiť, aby súbežne neužívali iné lieky obsahujúce paracetamol alebo ibuprofén.

- *Porucha funkcie obličiek*

Pri podávaní paracetamolu pacientom so stredne ťažkou a ťažkou renálnou insuficienciou sa odporúča zvýšená opatrnosť. Pri ibuprofene, ako jednej zo zložiek tohto lieku, je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí liečby ibuprofénom u dehydratovaných pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Dva hlavné metabolity ibuprofenu sa vylučujú hlavne močom a zhoršenie funkcie obličiek môže viesť

k ich akumulácii. Klinický význam nie je známy. Použitie NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. Dávka sa má udržiavať čo najnižšia a funkcia obličiek sa má vyhodnotiť pred začatím liečby a následne sa má sledovať v pravidelných intervaloch.

- *Kombinované užívanie ACE inhibítorov alebo antagonistov receptora angiotenzínu, protizápalových liekov a tiazidových diuretik*

Súbežné užívanie lieku inhibujúceho ACE (ACE-inhibítor alebo antagonistu angiotenzínového receptora), protizápalového lieku (NSAID alebo COX-2 inhibítor) a tiazidového diuretika zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. Toto zahŕňa užívanie liekov s fixnou kombináciou liečiv, ktoré obsahujú viac ako jednu triedu liekov. Kombinované použitie týchto liekov má byť sprevádzané zvýšeným monitorovaním kreatinínu v sére, najmä pri kombinovanom podávaní. Kombinácie liekov z týchto troch tried sa majú používať opatrne, najmä u starších pacientov alebo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek.

- *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

U pacientov s anamnézou hypertenzie alebo miernym až stredne ťažkým kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje primerané monitorovanie a lekárska pomoc, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bolo hlásené zadržiavanie tekutín a opuchy.

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä vo vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych tromboembolických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že nízka dávka ibuprofenu (napr. $\leq 1\ 200$ mg/deň) je spojená so zvýšeným rizikom arteriálnych tromboembolických príhod.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA II-III), so zistenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych tepien a/alebo cerebrovaskulárnymi ochoreniami sa majú liečiť ibuprofenom iba po starostlivom zvážení a má sa vyhnúť vysokým dávkam (2 400 mg/deň). Starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne príhody (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), najmä ak sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

- *Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia*

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia (manifestujúce v meléne alebo hemateméze), ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené u všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich, alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych udalostí.

Riziko krvácania, ulcerácie alebo perforácie gastrointestinálneho traktu je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID u pacientov s peptickým vredom v anamnéze, najmä ak je komplikované krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov, ako aj u pacientov vyžadujúcich súbežnú nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, u ktorých je pravdepodobné, že zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba s ochrannými látkami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v oblasti brucha (najmä krvácanie do gastrointestinálneho traktu), najmä v počiatočných štádiách liečby.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulantia, ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné činidlá, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov, ktorí užívajú ibuprofén objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť. U pacientov s gastrointestinálnymi chorobami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) majú NSAID používať s opatnosťou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu ich stavu (pozri časť 4.8).

- *SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*

U pacientov so systémovým lupus erythematoses (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptickéj meningitídy so symptómami, ako sú stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia (pozri časť 4.8).

- *Závažné kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, z ktorých niektoré boli smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy, boli zriedkavo hlásené v súvislosti s užívaním NSAID (pozri časť 4.8). Zdá sa, že u pacientov je najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby, pričom výskyt reakcie sa vyskytuje vo väčšine prípadov v priebehu prvého mesiaca liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén a paracetamol bola hlásená akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). Použitie tohto lieku sa musí ukončiť pri prvom výskyte vyrážky, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných príznakov precitlivenosti.

- *Osobitné bezpečnostné opatrenia*

Po dlhodobej liečbe (> 3 mesiace) analgetikami používanými každý druhý deň alebo častejšie, sa môže bolesť hlavy vyvinúť alebo zhoršiť. Bolesť hlavy spôsobená nadmerným užívaním analgetík (MOH - bolesť hlavy z nadmerného užívania liekov) sa nemá liečiť zvyšovaním dávky. V takýchto prípadoch sa má podávanie analgetík po konzultácii s lekárom prerušiť.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate „bez sodíka“.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tento liek (tak ako iné lieky obsahujúce paracetamol) je kontraindikovaný v kombinácii s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol - zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

Tento liek (tak ako iné lieky obsahujúce ibuprofén a NSAID) je kontraindikovaný v kombinácii s:

- Kyselinou acetylsalicylovou

Súbežné užívanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča kvôli možnému zvýšeniu nežiaducich účinkov.

- Inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože tieto môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

Tento liek (tak ako iné lieky obsahujúce paracetamol) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- Chloramfenikolom: zvýšená koncentrácia chloramfenikolu v plazme.

- Flukloxacilín: pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom sa odporúča opatnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

- Kolestyramínom: rýchlosť absorpcie paracetamolu sa kolestyramínom znižuje. Preto sa kolestyramín nemá užívať do jednej hodiny, ak je potrebná maximálna analgézia.

- Metoklopramidom a domperidónom: metoklopramid a domperidón zvyšujú absorpciu paracetamolu. Súbežnému užívaniu sa však nie je potrebné vyhýbať.

- Warfarínom: antikoagulačný účinok warfarínu a iných kumarínov sa môže dlhodobým a pravidelným užívaním paracetamolu zvýšiť spolu so zvýšeným rizikom krvácania; príležitostné dávky nemajú žiadny významný účinok.

Tento liek (tak ako iné lieky obsahujúce ibuprofén a NSAID) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- Antikoagulanciami: NSAID môžu zosilňovať účinky antikoagulancií, ako je warfarín (pozri časť 4.4).
- Antihypertenzívami: NSAID môžu znižovať účinky týchto liekov.
- Antiagregačnými látkami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
- Kyselinou acetylsalicylovou: experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podáva súbežne. Aj keď existujú nejasnosti týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).
- Srdcovými glykozidmi: NSAID môžu zhoršovať srdcové zlyhávanie, znižovať GFR a zvyšovať hladiny glykozidov v plazme.
- Cyklosporínom: zvýšené riziko nefrotoxicity.
- Kortikosteroidmi: zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4).
- Diuretikami: znížený účinok diuretík. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID.
- Lítiom: znížené vylučovanie lítia.
- Metotrexátom: znížená eliminácia metotrexátu.
- Mifepriónom: NSAID sa nemajú používať 8 až 12 dní po podaní mifepriónu, pretože NSAID môžu znižovať účinok mifepriónu.
- Chinolónovými antibiotikami: údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko záchvatov spojených s používaním chinolónových antibiotík. U pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku kŕčov.
- Takrolimom: možné zvýšené riziko nefrotoxicity, keď sa NSAID podávajú súbežne s takrolimom.
- Zidovudínom: zvýšené riziko hematologickej toxicity NSAID pri súbežnom užívaní so zidovudínom. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómu u HIV (+) hemofilikov, ktorí sú súbežne liečení zidovudínom a ibuprofénom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S užívaním tohto lieku počas tehotenstva nie sú žiadne skúsenosti.

V súvislosti s podávaním NSAID u ľudí boli hlásené vrodené abnormality; ich frekvencia je však nízka a nezdá sa, že by nasledovali akýkoľvek rozpoznateľný vzor. Vzhľadom na známe účinky NSAID na vývoj kardiovaskulárneho systému plodu (riziko predčasného zúženia/uzavretia *ductus arteriosus*) je použitie v poslednom trimestri kontraindikované. Môže sa oneskoriť nástup pôrodu a predĺžiť sa jeho trvanie so zvýšenou tendenciou krvácania u matky aj dieťaťa (pozri časť 4.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa NSAID nemajú používať počas prvých dvoch trimestrov gravidity alebo počas pôrodu, pokiaľ potenciálny prínos pre pacienta neprevyšuje potenciálne riziko pre plod.

Po expozícii CETALGENU počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity sa má zvážiť prenátálne sledovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba CETALGENOM sa má ukončiť.

Epidemiologické štúdie týkajúce sa neurologického vývoja nervov u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky.

Preto sa podľa možnosti má vyhnúť užívaniu tohto lieku počas prvých šiestich mesiacov tehotenstva a užívanie je kontraindikované počas posledných troch mesiacov tehotenstva (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prenikať do materského mlieka pri veľmi nízkych dávkach (0,0008 % dávky podanej matke). U dojčiat nie sú známe žiadne škodlivé účinky.

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie.

Pri krátkodobej liečbe v odporúčaných dávkach nie je zvyčajne potrebné prerušenie dojčenia.

Fertilita

Užívanie tohto lieku môže poškodiť plodnosť u žien, a preto sa neodporúča ženám, ktoré plánujú tehotenstvo.

Existuje niekoľko dôkazov, že lieky inhibujúce cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, ako je ibuprofén, môžu účinkom na ovuláciu ovplyvniť ženskú plodnosť. Tento jav je reverzibilný po ukončení liečby.

U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré sa podrobujú vyšetrovaniu príčin neplodnosti, treba zvážiť prerušenie liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po užití NSAID sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako sú závrat, ospalosť, únava a poruchy zraku. Ak sa vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s týmto liekom nepreukázali žiadne iné nežiaduce účinky okrem účinkov na ibuprofén alebo paracetamol samotný.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky z údajov o farmakovigilancii, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich samotný ibuprofén alebo samotný paracetamol pri krátkodobom a dlhodobom užívaní.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy hematopoetického systému (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia a trombocytopenia). ¹
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti, ako sú nešpecifické reakcie z precitlivenosti a anafylaktické reakcie. Závažné reakcie z precitlivenosti. ²
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Zmätenosť, depresia a halucinácie.
Poruchy nervového systému	Menej časté	Bolesť hlavy a závrat.
	Veľmi zriedkavé	Parestézia, optická neuritída a somnolencia. Ojedinelé prípady aseptického meningitídy u pacientov s existujúcimi autoimunitnými poruchami (ako je systémový lupus erythematosus a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) počas liečby ibuprofénom (pozri časť 4.4).
Poruchy oka	Veľmi zriedkavé	Poruchy zraku.
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Tinnitus a vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Srdcové zlyhávanie a opuch.
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Aktivita dýchacích ciest vrátane astmy, zhoršenej astmy, bronchospazmu a dýchavičnosti.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, brušné nepohodlie, vracanie.
	Menej časté	Nadúvanie a zápcha Gastrointestinálne vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie (pozri časť 4.4). Ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnova choroba po podaní lieku (pozri časť 4.4). Gastritída a pankreatitída boli hlásené menej často.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, hepatitída alebo žltáčka. ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Rôzne typy vyrážok vrátane svrbenia a žihľavky. Angioedém a opuch tváre.
	Veľmi zriedkavé	Hyperhidróza, purpura a fotocitlivosť. Exfoliačná dermatóza. Bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy. Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP)
	Neznáme	Reakcia liečiva na eozinofíliu a systémové príznaky (DRESS syndróm).
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Rôzne formy nefrotoxicity vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu

		a akútneho alebo chronického zlyhania obličiek.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi zriedkavé	Únava a nevoľnosť.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená aktivita alanínaminotransferázy, zvýšená aktivita gamaglutamyltransferázy a zmenené parametre funkcie pečene po podaní paracetamolu. Zvýšený krvný kreatinín a zvýšená močovina v krvi.
	Menej časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatinínfosfokináza v krvi, znížený hemoglobín a zvýšený počet krvných doštičiek.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

¹ Prvé príznaky sú horúčka, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústach, príznaky podobné chrípke, silné vyčerpanie, nevysvetliteľné krvácanie a podliatiny a krvácanie z nosa.

² Medzi príznaky patria: opuch tváre, jazyka a hrtanu, dýchavičnosť, tachykardia, hypotenzia (anafylaktická reakcia, angioedém alebo cievny alebo život ohrozujúci šok).

³ V prípade predávkovania paracetamolom sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie pečene, zlyhávanie pečene, nekróza pečene a poškodenie pečene (pozri časť 4.9).

Klinické štúdie naznačujú, že užitie ibuprofenu, najmä pri vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo náhla mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Paracetamol

K poškodeniu pečene u dospelých môže dôjsť po užití 10 g alebo viac paracetamolu (čo zodpovedá 20 tableťám). Ak má pacient jeden alebo viac z nasledujúcich rizikových faktorov, môže užitie 5 g alebo viac paracetamolu (čo zodpovedá 10 tableťám) viesť k poškodeniu pečene:

- Dlhodobá liečba karbamazepínom, fenobarbitónom, fenytoínom, primidónom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným alebo inými liekmi, ktoré indukujú pečenné enzýmy.
- Pravidelná konzumácia alkoholu v množstve presahujúcom odporúčané množstvo.
- Pravdepodobnosť vyčerpania glutatiónu, napr. pri poruchách stravovania, cystická fibróza, infekcia HIV, hladovanie, kachexia.

Príznaky predávkovania

Medzi príznaky predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách patrí bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po užití, ak testy funkcie pečene vykazujú hodnoty mimo normálu. Môžu sa vyskytnúť abnormality metabolizmu glukózy a metabolickej acidózy. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, krvácaniu, hypoglykémii, opuchu mozgu a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrozou, sprevádzaná silnou bolesťou bedier, hematuriou a proteinúriou, sa môže vyvinúť aj bez poškodenia obličiek. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

Liečba predávkovania

Pri liečbe predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba. Napriek neprítomnosti zjavných skorých príznakov, majú byť pacienti prepravení do nemocnice, aby im bola poskytnutá okamžitá lekárska starostlivosť. Príznaky predávkovania môžu byť nevoľnosť alebo vracanie a nemusia odrážať závažnosť predávkovania alebo riziko poškodenia orgánov. Liečba má prebiehať v súlade so zavedenými odporúčaniami pre liečbu predávkovania.

Do 1 hodiny po predávkovaní sa má zvážiť podanie aktívneho uhlia. Plazmatická koncentrácia paracetamolu sa má zmerať po 4 hodinách alebo neskôr po požití paracetamolu (predtým namerané koncentrácie sú nespoľahlivé).

Liečba N-acetylcysteínom sa však môže použiť do 24 hodín po predávkovaní paracetamolom; maximálny ochranný účinok sa dosiahne do 8 hodín po požití. Účinnosť protilátky po tomto čase výrazne klesá.

Ak je to potrebné, pacient by mal intravenózne dostať N-acetylcysteín v súlade so stanoveným rozvrhnutím dávky. Ak stav nekomplikuje vracanie, perorálne podávanie metionínu môže byť vhodnou alternatívou pre odľahlé oblasti mimo nemocnice.

Pacienti u ktorých sa dlhšie ako po 24 hodinách od požitia prejaví závažná renálna dysfunkcia, sa majú liečiť v súlade s ustanovenými usmerneniami.

Ibuprofén

Príznaky predávkovania

U väčšiny pacientov, ktorí užili klinicky významné množstvo NSAID sa vyvinie nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Tinnitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie sú tiež možné. Pri závažnejšej otrave sa prejavuje toxicita v centrálnom nervovom systéme, prejavujúca sa ako ospalosť, príležitostné vzrušenie a dezorientácia alebo kóma. U pacientov sa niekedy vyskytnú kŕče. Pri závažnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza a môže sa predĺžiť protrombínový čas/INR, pravdepodobne kvôli účinku na aktivitu faktorov zrážania krvi. Ak dôjde k dehydratácii, môže dôjsť k akútne zlyhaniu obličiek a poškodeniu pečene. U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

Liečba predávkovania

Liečba má byť symptomatická a podporná a má zahŕňať udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a monitorovanie srdcových a vitálnych funkcií, až kým nebudú stabilné. Do 1 hodiny po predávkovaní sa má zvážiť perorálne podanie aktívneho uhlia. V prípade častých alebo dlhotrvajúcich kŕčov sa má intravenózne podať diazepam alebo lorazepam. Na astmu použite bronchodilatátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká; Paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík
ATC kód: N02BE51

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu sa líšia miestom a spôsobom účinku. Tieto komplementárne spôsoby pôsobenia sú tiež synergické, čo znamená, že produkt má silnejšie antinociceptívne a antipyretické vlastnosti ako samotné liečivá.

Ibuprofén je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), ktorého účinnosť inhibície syntézy prostaglandínov bola potvrdená na konvenčných modeloch zápalu u zvierat. Prostaglandíny senzibilizujú nociceptívne aferentné nervové zakončenie na mediátory, ako je bradykinín. Analgetický účinok

ibuprofenu je spôsobený periférnou inhibíciou izoenzýmu cyklooxygenázy-2 (COX-2) a následnou redukciou citlivosti nociceptívnych nervových zakončení. Ibuprofén tiež inhibuje migráciu leukocytov do miest zápalu. Ibuprofén má významný vplyv na miechu, čiastočne kvôli jeho schopnosti inhibovať aktivitu COX. Antipyretický účinok ibuprofenu je spôsobený centrálnou inhibíciou syntézy prostaglandínov v hypotalame. Ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek. U ľudí ibuprofén znižuje bolesť spôsobenú zápalom, opuchom a horúčkou.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podáva súbežne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že keď sa jedna dávka ibuprofenu (400 mg) užila do 8 hodín pred alebo do 30 minút po užití kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregácie trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

Presný mechanizmus účinku paracetamolu stále nie je úplne objasnený, existuje však dostatok dôkazov na podporu hypotézy jeho centrálného antinociceptívneho účinku. Výsledky rôznych biochemických testov poukazujú na inhibíciu aktivity enzýmu centrálného COX-2. Paracetamol môže tiež stimulovať aktivitu zostupných 5-hydroxytryptamínových (serotonínových) dráh, ktoré inhibujú prenos nociceptívneho signálu v mieche. Štúdie ukázali, že paracetamol je veľmi slabým inhibítorom periférnych izoenzýmov COX-1 a COX-2.

Klinická účinnosť ibuprofenu a paracetamolu sa preukázala pri bolesti spojenej s bolesťou hlavy, bolesťou zubov a dysmenoreou a horúčkou; ďalej sa preukázala účinnosť u pacientov s bolesťou a horúčkou spojenou s prechladnutím a chrípkou a pri druhoch bolesti, ako sú bolesť hrdla, svalová bolesť alebo poranenie mäkkých tkanív a bolesť chrbta.

Tento liek je zvlášť vhodný na liečbu bolesti, ktorá si vyžaduje silnejšiu úľavu od bolesti ako 400 mg ibuprofenu alebo 1 000 mg paracetamolu použitého samostatne alebo ako analgetikum, ktoré zmierni bolesť rýchlejšie ako ibuprofén.

Klinická účinnosť

Súhrn klinických údajov po podaní 2 tabliet

Uskutočnili sa randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie s kombináciou s použitím modelu akútnej bolesti pooperačnej bolesti zubov. Štúdie ukázali, že:

- Liek poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako 1 000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) a 400 mg ibuprofenu ($p < 0,05$), čo je klinicky a štatisticky významné.
Liek má rýchly nástup účinku s „potvrdeným analgetickým účinkom“ - dosiahnutý v priemere za 18,3 minúty. Nástup účinku bol významne rýchlejší ako pri 400 mg ibuprofenu (23,8 minút, $p = 0,0015$). „Silnejší analgetický účinok“ tohto lieku sa dosiahol v priebehu 44,6 minút, čo je výrazne rýchlejšie ako v prípade ibuprofenu 400 mg (70,5 minúty, $p < 0,0001$).
- Trvanie analgézie bolo u tohto lieku podstatne dlhšie (9,1 hodiny) v porovnaní s 500 mg paracetamolu (4 hodiny) alebo 1 000 mg (5 hodín).

S liekom sa uskutočnila randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná klinická štúdia na liečbu chronickej bolesti kolena. Štúdia preukázala:

- Liek poskytuje pri krátkodobej liečbe ($p < 0,0001$) a pri dlhodobej liečbe ($p < 0,01$) účinnejšiu úľavu od bolesti ako 1 000 mg paracetamolu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ibuprofén

Absorpcia

Ibuprofén sa z gastrointestinálneho traktu dobre vstrebáva. Plazmatické hladiny ibuprofenu z tohto lieku sa zisťujú od 5 minút s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosiahnutými do 1 – 2 hodín po užití nalačno. Keď sa tento liek užíval s potravou, najvyššie plazmatické hladiny ibuprofenu boli nižšie a oneskorené v priemere o 25 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol ekvivalentný.

Distribúcia

Ibuprofén sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny. Ibuprofén prechádza do synoviálnej tekutiny.

Biotransformácia

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni na dva hlavné metabolity, ktoré sa spolu so zanedbateľným množstvom nezmeneného ibuprofenu primárne vylučujú obličkami samostatne alebo ako konjugáty.

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Eliminačný polčas je približne 2 hodiny. V limitovaných štúdiách sa ibuprofén vyskytuje v materskom mlieku vo veľmi nízkych koncentráciách.

U starších sa nepozorovali žiadne významné zmeny vo farmakokinetickom profile ibuprofenu.

Paracetamol

Absorpcia

Paracetamol sa ľahko vstrebáva z gastrointestinálneho traktu.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je pri zvyčajných terapeutických koncentráciách zanedbateľná, hoci to závisí od dávky. Plazmatické hladiny paracetamolu z tohto lieku sa zisťujú od 5 minút, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 0,5 – 0,67 hodín po užití nalačno. Keď sa tento liek užíval s potravou, najvyššie plazmatické hladiny paracetamolu boli nižšie a oneskorené v priemere o 55 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol ekvivalentný.

Biotransformácia

Paracetamol sa metabolizuje v pečeni.

Menší hydroxylovaný metabolit, ktorý sa zvyčajne produkuje vo veľmi malých množstvách oxidázami so zmiešanou funkciou v pečeni a detoxikuje sa konjugáciou s glutatiónom v pečeni, sa môže akumulovať po predávkovaní paracetamolom a spôsobiť poškodenie pečene.

U starších sa nepozorovali žiadne významné zmeny vo farmakokinetickom profile paracetamolu.

Eliminácia

Paracetamol sa vylučuje močom, hlavne ako glukuronidové a sulfátové konjugáty, a z tohto približne 10 % ako glutatiónové konjugáty. Menej ako 5 % sa vylučuje ako nezmenený paracetamol. Eliminačný polčas je približne 3 hodiny.

Biologická dostupnosť a farmakokinetické profily ibuprofenu a paracetamolu tohto lieku sa pri kombinácii v jednej alebo opakovanej dávke nemenia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický bezpečnostný profil ibuprofenu a paracetamolu bol stanovený v pokusoch na zvieratách a ľuďoch na základe rozsiahlych klinických skúseností. Neexistujú žiadne nové predklinické údaje, ktoré majú význam pre predpisujúceho lekára, a ktoré dopĺňajú údaje už uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Kukuričný škrob

Povidón E1201

Kroskarmelóza, sodná soľ E468

Celulóza, mikrokryštalická E460

Oxid kremičitý, koloidný, bezvodý E551

Glycerol-dibehenát E471

Filmotvorná vrstva

Opadry White

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný

Mastenec

Oxid titaničitý

Glycerol-monokaprylokaprát

Laurylsíran sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v blistroch z bielej PVC/PVDC/hliníkovej detskej bezpečnostnej pretlačacej fólie, spevnené polyesterovou vrstvou alebo do bielej tvrdej PVC/PVDC/hliníkovej fólie. Každý blister obsahuje 10 tabliet.

Škatuľka obsahuje 1 blister (10 tabliet) alebo 2 blistre (20 tabliet) a písomnú informáciu pre pacienta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Registračné číslo: 07/0192/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. august 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2023