

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed  
25 mg/ml + 20 mg/ml  
perorálna suspenzia

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý 1 ml perorálnej suspenzie obsahuje 25 mg paracetamolu a 20 mg ibuprofenu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Sodík – 1,93 mg/ml  
Benzoát sodný – 2 mg/ml  
Etanol – 3mg/ml  
Izomalt – 70 mg/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálna suspenzia

Biela až hnedá suspenzia s pomarančovou príchuťou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed je indikovaný u dospievajúcich od 12 rokov a dospelých na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej stredne silnej bolesti.

Tento liek je zvlášť vhodný na bolesť, ktorá si vyžaduje silnejšiu analgéziu (potlačenie bolesti) ako samotný ibuprofén alebo paracetamol.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Na kontrolu príznakov sa má podať najnižšia účinná dávka počas najkratšej potrebnej doby (pozri časť 4.4).

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed sa môže podávať v 8 hodinových intervaloch. V prípade potreby môže byť interval najmenej 6 hodín a maximálna denná dávka sa nesmie prekročiť.

*Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov (> 40 kg)*

Odporúčaná denná dávka Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed je 1 500 mg paracetamolu a 1 200 mg ibuprofenu v rozdelených dávkach. V niektorých prípadoch môžu byť potrebné vyššie dávky neprekračujúce dennú dávku 2 000 mg paracetamolu a 1 600 mg ibuprofenu.

Pomocou perorálnej striekačky dodávanej s balením sa má Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed podávať nasledovne:

20 ml (500 mg paracetamolu + 400 mg ibuprofenu), 3 – 4 krát denne.

*Dospelí a dospievajúci starší ako 12 rokov ( $\leq 40$  kg)*

Odporúčaná denná dávka Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed suspenzia je 1 125 mg paracetamolu a 900 mg ibuprofenu v rozdelených dávkach. Neodporúča sa expozícia nad 10 – 12 mg/kg pre paracetamol a 7 – 10 mg/kg pre ibuprofén.

Pomocou perorálnej striekačky dodávanej s balením sa má Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed podávať nasledovne:

15 ml (375 mg paracetamolu + 300 mg ibuprofenu), 3 – 4 krát denne.

*Pediatrická populácia*

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed sa neodporúča pre deti do 12 rokov, pretože nie je k dispozícii dostatok údajov na podporu jeho použitia v tejto vekovej skupine.

*Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa vyžaduje opatrnosť a je potrebné sledovať funkciu obličiek. Dávky a interval dávkovania sa majú znížiť/predĺžiť, aby zodpovedali nasledovným dávkam paracetamolu pre dospelých:

- GFR 10 – 50 ml/min: 500 mg každých 6 hodín
- GFR pod 10 ml/min: 500 mg každých 8 hodín

Dávky majú byť individualizované tak, aby neprekročili najnižšiu účinnú dávku.

*Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2)*

Pri ťažkej poruche funkcie pečene je užívanie Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed kontraindikované (pozri časť 4.3).

Pri miernej až stredne ťažkej poruche funkcie pečene sa odporúča opatrnosť. Dávky a interval dávkovania sa majú znížiť/predĺžiť. Dávky majú byť individualizované tak, aby neprekročili najnižšiu účinnú dávku.

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

Spôsob podávania

Len na perorálne a krátkodobé použitie (nie viac ako 3 dni).  
Nepodávajúte viac ako 3 alebo 4 dávky za 24 hodín.

Pred každým použitím je potrebné fľašu dôkladne pretrepať.

Aby sa zabránilo oneskoreniu nástupu účinku, odporúča sa užívanie nalačno. Ak je potrebné znížiť nežiaduce účinky na gastrointestinálny trakt, užívanie po jedle je vhodnejšie.

Balenie lieku obsahuje perorálnu striekačku, ktorá je odstupňovaná v kg a ml.

### **4.3 Kontraindikácie**

Užívanie Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed je kontraindikované:

- u pacientov s precitlivosťou na paracetamol, ibuprofén, iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u pacientov, u ktorých sa vyskytla astma, žihľavka alebo alergické reakcie po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo iného NSAID,
- u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie súvisiace s predchádzajúcou liečbou NSAID,
- u pacientov s aktívnym peptickým vredom/krvácaním alebo s anamnézou rekurentného peptického vredu/krvácania (dve alebo viac rôznych epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania),
- u pacientov so závažným zlyhávaním pečene, závažným zlyhaním obličiek alebo závažnej dehydratácie (pozri časť 4.4),
- u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda IV),
- u pacientov s cerebrovaskulárnym krvácaním alebo iným aktívnym krvácaním,
- u pacientov s neznámymi poruchami tvorby krvi (kde nie je známy výsledok liečby týmto liekom, keďže ešte nie je známe ochorenie),
- závažná dehydratácia,
- počas posledného trimestra gravidity (pozri časť 4.6),

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zvládnutie príznakov. Tento liek je určený na krátkodobé použitie a jeho užívanie dlhšie ako 3 dni sa neodporúča.

##### *Maskovanie príznakov infekcie*

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed môže potlačiť 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 Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed podáva na 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.

##### *Porucha funkcie pečene*

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

U pacientov s prejavmi zhoršenia funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky. Liečba sa má prerušiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

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 vyhýbať konzumácii alkoholu.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní paracetamolu pacientom s deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy, dehydratáciou, chronickým alkoholizmom a chronickou malnutríciou.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Opatrnosť je potrebná pri začatí liečby ibuprofénom u pacientov s dehydratáciou. Dva hlavné metabolity ibuprofenu sa vylučujú hlavne močom a zhoršenie funkcie obličiek môže viesť k ich akumulácii. Klinický význam nie je známy. Uvádza sa, že NSAID spôsobujú rôzne formy nefrotoxicity: intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm a zlyhanie obličiek. Poškodenie obličiek vyplývajúce z užívania ibuprofenu je zvyčajne reverzibilné. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká a ACE inhibítory a u starších pacientov je potrebná opatrnosť, pretože užívanie nesteroidných protizápalových liekov môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. U týchto pacientov by sa dávka mala udržiavať na čo najnižšej úrovni a mala by sa sledovať funkcia obličiek. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyskytne závažné zlyhávanie obličiek (pozri časť 4.3).

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

Súbežné užívanie lieku inhibujúceho ACE (ACE-inhibítory alebo antagonista angiotenzínového receptora), protizápalového lieku (NSAID alebo COX-2 inhibítory) 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.

#### *Staršie osoby*

U starších pacientov vyžadujúcich liečbu paracetamolom nie je potrebná úprava dávkovania. Pacienti, ktorí potrebujú terapiu dlhšie ako 10 dní, sa majú ohľadom sledovania stavu poradiť so svojím lekárom; nie je však potrebné znižovať odporúčané dávkovanie. V súvislosti s používaním ibuprofenu je však potrebná opatrnosť, pretože ho nemajú užívať dospelí nad 65 rokov, bez toho, aby sa brala do úvahy komorbidity a súbežná liečba z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov, najmä zlyhávania srdca, gastrointestinálnej ulcerácie a poškodenia obličiek.

#### *Hematologické účinky*

Boli hlásené zriedkavé prípady krvnej dyskrázie. Pacienti dlhodobo liečení ibuprofénom sa majú pravidelne hematologicky sledovať.

#### Poruchy koagulácie

Rovnako ako iné NSAID, aj ibuprofén môže inhibovať agregáciu krvných doštičiek. Ukázalo sa, že u zdravých osôb ibuprofén predlžuje dobu krvácania (ale v normálnom rozmedzí). Z dôvodu možného predĺženia krvácania sa u pacientov s preukázanými hemostatickými poruchami majú lieky obsahujúce ibuprofén používať s opatrnosťou, najmä u osôb s primárnymi koagulačnými poruchami a u pacientov liečených antikoagulanciami.

#### *Gastrointestinálne účinky*

Krvácanie, ulcerácia a gastrointestinálna (GI) perforácia: pri užívaní všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby boli hlásené krvácanie, ulcerácia alebo GI perforácia, ktoré môžu byť fatálne, s varovnými príznakmi alebo bez nich, alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych udalostí.

Riziko krvácania, ulcerácie alebo perforácie gastrointestinálneho traktu sa zvyšuje 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 zväziť kombinovaná liečba s ochrannými látkami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy). Pacienti s anamnézou GI 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, antikoagulanciá, ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné činidlá, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Vzhľadom na zložku ibuprofenu sa má tento liek podávať opatrne pacientom s gastrointestinálnymi chorobami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), ako aj pacientom s porfýriou a ovčimi kiahňami.

Ak sa u pacientov objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť. Je potrebné sa vyhnúť užívaniu Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed súbežne s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2.

Starší pacienti: Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

#### *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

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 ibuprofénom iba po starostlivom zvážení a je potrebné 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).

#### Hypertenzia

NSAID môžu viesť k vzniku hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie. Pacienti užívajúci antihypertenzíva s NSAID môžu mať zhoršenú antihypertenznú odpoveď. Pri predpisovaní NSAID pacientom s hypertenziou sa odporúča opatrnosť. Počas začatia liečby NSAID je potrebné starostlivo sledovať krvný tlak a potom v sledovaní pokračovať v pravidelných intervaloch.

#### Zlyhávanie srdca

U niektorých pacientov užívajúcich NSAID bola pozorovaná retencia tekutín a vznik opuchov; preto je u pacientov s retenciou tekutín alebo zlyhávaním srdca odporúčaná zvýšená opatrnosť.

#### *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 exantematózna pustulóza (AGEP). Použitie tohto lieku sa musí ukončiť pri prvom výskyte vyrážky, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných príznakov precitlivenosti.

#### *Diagnostikovaná astma*

Lieky obsahujúce ibuprofén sa nesmú podávať pacientom s astmou, ktorí sú citliví na kyselinu acetylsalicylovú a majú sa používať s opatnosťou u pacientov s diagnostikovanou astmou.

#### *Oftalmologické účinky*

Oftalmologické nežiaduce účinky boli pozorované pri NSAID, preto pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi ibuprofén objavia poruchy videnia, majú podstúpiť oftalmologické vyšetrenie.

#### *Porfýria*

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed sa má podávať len po prísnom zvážení pomeru prínosu a rizika v prípade vrodenej poruchy metabolizmu porfyrínov (napr. akútna intermitentná porfýria).

#### *Aseptická meningitída*

Zriedkavo bola pri liekoch obsahujúcich ibuprofén hlásená aseptická meningitída, obvykle, ale nie vždy, u pacientov so systémovým lupusom erythematosus (SLE) alebo inými poruchami spojivového tkaniva.

#### *Možná interferencia s laboratórnymi testami*

Pri použití súčasných analytických systémov, paracetamol nespôsobuje interferenciu s laboratórnymi testami. Existujú však určité metódy, pri ktorých existuje riziko skreslenia laboratórneho výsledku, ako je popísané nižšie:

#### Močové testy:

Paracetamol v terapeutických dávkach môže interferovať so stanovením kyseliny 5-hydroxyindolctovej (5HIAA), čo môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Falošné stanovenie môže byť eliminované tým, že sa zabráni požitiu paracetamolu niekoľko hodín pred a počas odberu vzorky moču.

Ibuprofén: inhibícia agregácie krvných doštičiek a predĺženie času krvácania.

Pri predĺženom užívaní analgetík sa môže objaviť bolesť hlavy, ktorá sa nemá liečiť zvyšovaním dávky.

Opatnosť je potrebná u pacientov:

- so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickými obštrukčnými respiračnými poruchami, pretože u nich existuje zvýšené riziko alergických reakcií. Môžu byť prítomné ako astmatické záchvaty (takzvaná analgetická astma), Quinckeho edém alebo žihľavka.
- ktorí už alergicky reagovali na iné látky, pretože u nich existuje aj zvýšené riziko výskytu reakcií z precitlivenosti pri používaní tohto lieku.

#### *Osobitné opatrenia*

Aby sa zabránilo zhoršeniu choroby alebo nedostatočnosti nadobličiek, pacienti, ktorí sú dlhodobo liečení kortikosteroidmi, by mali byť pomaly odstavení od liečby, a nie ju náhle prerušiť, keď sa do liečebného programu pridá liek obsahujúci ibuprofén.

Existujú dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú syntézu cyklooxygenázy alebo prostaglandínov, môžu ovplyvňovať fertilitu žien pôsobením na ovuláciu. Stav je po vysadení lieku reverzibilný.

Súbežnou konzumáciou alkoholu sa môžu pri užívaní NSAID zvýšiť nežiaduce účinky súvisiace s liečivom, najmä tie, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

Súbežné užívanie tohto lieku s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, ibuprofén, kyselinu acetylsalicylovú, salicyláty alebo súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi NSAID môže v závislosti od dávky a intervalu dávkovania zvýšiť riziko nežiaducich účinkov. Súbežné užívanie je možné, ak sa neprekročia maximálne dávky.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed obsahuje izomalt (E 953). Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy tento liek nesmú užívať.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed obsahuje 2 mg benzoátu sodného na 1 ml suspenzie.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed obsahuje 3 mg alkoholu (etanolu) v každom ml suspenzie, čo zodpovedá 0,3 % (w/v). Množstvo v každom ml tohto lieku zodpovedá menej ako 0,08 ml piva alebo 0,04 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed obsahuje 28,92 mg sodíka v 15 ml suspenzie.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed obsahuje 38,56 mg sodíka v 20 ml suspenzie.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Boli zistené nasledujúce interakcie paracetamolu s inými liekmi:

- antikoagulačné lieky (warfarín) - môže byť potrebné zníženie dávky, ak sa paracetamol a antikoagulancia užívajú dlhšiu dobu,
- absorpciu paracetamolu zvyšujú látky, ktoré zvyšujú vyprázdňovanie žalúdka, ako sú metoklopramid a domperidón,
- absorpciu paracetamolu znižujú látky znižujúce vyprázdňovanie žalúdka, ako sú propantelín, antidepressíva s anticholinergnými vlastnosťami a narkotické analgetiká,
- paracetamol môže zvýšiť plazmatické koncentrácie chloramfenikolu,
- riziko toxicity paracetamolu sa môže zvýšiť u pacientov užívajúcich iné potenciálne hepatotoxické lieky alebo lieky, ktoré indukujú mikrozomálne pečeňové enzýmy, ako sú alkohol a antikonvulzíva,
- vylučovanie paracetamolu môže byť znížené a plazmatické koncentrácie zvýšené, keď sa podáva s probenecidom – môže byť potrebné zníženie dávky paracetamolu,
- kolestýramín znižuje absorpciu paracetamolu, ak sa podáva do 1 hodiny po paracetamole,
- u pacientov, užívajúcich samotný izoniazid alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu tuberkulózy, boli pri terapeutických dávkach alebo pri miernom predávkovaní paracetamolom hlásené prípady závažnej hepatotoxicity,
- po užití paracetamolu u pacienta užívajúceho zidovudín a kotrimoxazol sa vyskytla závažná hepatotoxicita,
- vylučovanie paracetamolu sa môže znížiť súbežným podaním metyrapónu,
- metabolizmus paracetamolu sa môže zvýšiť častým fajčením.

Súbežné užívanie ibuprofenu s inými NSAID alebo s kyselinou acetylsalicylovou sa vo všeobecnosti neodporúča kvôli možnému zvýšeniu nežiaducich účinkov, pokiaľ lekár neodporučí nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej (nie viac ako 75 mg) (pozri časť 4.4). Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže pri súbežnom podaní kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov. Aj keď existujú nejasnosti týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie 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).

-

Boli zistené nasledujúce interakcie ibuprofenu s inými liekmi:

- Antiagregačné látky a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) - zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4),
- Antikoagulancia vrátane warfarínu - ibuprofenu interferujú so stabilitou INR a môžu

zvyšovať riziko závažných a niekedy fatálnych krvácaní, najmä z gastrointestinálneho traktu. Ibuprofén sa má používať u pacientov užívajúcich warfarín iba v nevyhnutných prípadoch a je potrebné ich dôsledne monitorovať.

- Ibuprofén môže znižovať renálny klírens a zvyšovať plazmatickú koncentráciu lítia,
- Ibuprofén môže znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov, betablokátorov a diuretík a u pacientov liečených touto liečbou môže spôsobiť natriurézu a hyperkaliémiu,
- Ibuprofén znižuje klírens metotrexátu,
- Ibuprofén môže zvyšovať plazmatické hladiny srdcových glykozidov, vrátane digoxínu. Majú sa monitorovať koncentrácie digoxínu v sére a srdcový rytmus, keďže sa môžu objaviť nevysvetlené zvýšenia nežiaducich účinkov digoxínu (napr. bradykardia).
- Ibuprofén môže zvýšiť riziko gastrointestinálneho krvácania, najmä ak sa užíva s kortikosteroidmi,
- Ibuprofén môže predĺžiť dobu krvácania u pacientov liečených zidovudínom,
- Ibuprofén môže znižovať vylučovanie aminoglykozidov a zvyšovať ich plazmatické hladiny,
- Súbežné podávanie ibuprofenu a kolestyramínu môže znížiť absorpciu ibuprofenu v gastrointestinálnom trakte. Klinický význam však nie je známy.
- Ginkgo biloba môže zvýšiť riziko krvácania s NSAID,
- NSAID môžu zosilniť účinky liekov obsahujúcich sulfonylmočovinu. Zriedkavo boli hlásené prípady hypoglykémie u pacientov užívajúcich sulfonylmočovinu, ktorí dostávali ibuprofén. Je rozumné monitorovať koncentrácie glukózy v krvi pri akejkoľvek zmene režimu liečby pacienta s cukrovkou.
- Plazmatické hladiny fenytoínu sa môžu pri súbežnej liečbe ibuprofénom zvýšiť, a preto sa môže zvýšiť riziko toxicity,
- Probenecid môže spomaliť vylučovanie ibuprofenu,
- Súbežné podávanie takrolimu s ibuprofénom môže zvýšiť riziko nefrotoxicity,
- Riziko poruchy funkcie obličiek sa zvyšuje v dôsledku súbežného podávania cyklosporínu s NSAID. Funkcia obličiek sa má dôkladne sledovať.
- Pacienti užívajúci NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko vzniku krčvov,
- Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). Zníženie dávky ibuprofenu sa má zvážiť, ak sa súčasne podávajú silné inhibítory CYP2C9, najmä ak sa vysoké dávky ibuprofenu podávajú buď s vorikonazolom alebo flukonazolom.

Vyššie uvedené lieky môžu byť ovplyvnené Paracetamolom/Ibuprofénom Reclinmed alebo môžu ovplyvňovať správne fungovanie Paracetamolu/Ibuprofenu Reclinmed.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

S užívaním kombinácie paracetamolu s ibuprofénom počas tehotenstva nie sú žiadne skúsenosti.

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách, ktoré užívajú paracetamol, naznačuje absenciu malformácií alebo fetálnu/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa vývinu nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu in utero poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže používať počas gravidity, má sa však užívať v najnižšej možnej účinnej dávke, čo najkratšiu možnú dobu a v najnižšej možnej frekvencii.

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže ohroziť graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje získané z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva.

Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie ibuprofenu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Môže k tomu dôjsť krátko po začatí liečby a po jej ukončení tento stav obvykle odznie. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa počas



prvého a druhého trimestra gravidity ibuprofén nemá podávať, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, má byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii Paracetamolom/Ibuprofenom Reclinmed počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity sa má zvážiť prenatálne sledovanie z dôvodu možného výskytu oligohydramniónu a zúženia ductus arteriosus. V prípade nálezu oligohydramniónu alebo zúženia *ductus arteriosus* sa musí liečba Paracetamolom/Ibuprofenom Reclinmed ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (s predčasnou konstrikciovou uzavretím *ductus arteriosus* a pľúcnou hypertenziou);
- renálnej dysfunkcii, ktorá môže viesť k zlyhaniu obličiek s oligohydramniómom; matku a novorodenca na konci tehotenstva k:
- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ku ktorému môže dôjsť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Paracetamol/Ibuprofen Reclinmed sa nemá užívať v prvých 6 mesiacov tehotenstva, pokiaľ možný prínos pre pacientku nepreváži možné riziká pre plod a je kontraindikovaný v posledných 3 mesiacoch tehotenstva (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, nie však v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nie sú kontraindikáciou pre dojčenie.

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prenikať do materského mlieka pri veľmi nízkych dávkach.

U dojčiat nie sú známe žiadne škodlivé účinky.

Berúc do úvahy vyššie uvedené dôkazy, 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 otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré sa podrobujú vyšetrovaniu príčin neplodnosti, treba zvážiť prerušenie liečby.

Predklinické štúdie preukázali riziko zníženia mužskej fertility, dostupné dáta u ľudí nie sú však dostatočné (pozri časť 5.3).

## **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 objavia, pacienti nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Nežiaduce reakcie boli klasifikované podľa ich frekvencie nasledovne:

1. Veľmi časté ( $\geq 1/10$ );
2. Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );
3. Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );
4. Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );
5. Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ );
6. Neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy hematopoetického systému (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia a trombocytopenia) <sup>1</sup> .
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	Reakcie z precitlivenosti, ako sú nešpecifické reakcie z precitlivenosti a anafylaktické reakcie. Závažné reakcie z precitlivenosti. <sup>2</sup>
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 aseptické meningitídy u pacientov s existujúcimi autoimunitnými poruchami (ako je systémový lupus erythematosus alebo iné poruchy spojivového tkaniva) počas liečby ibuprofénom (pozri časť 4.4).
Poruchy oka	Veľmi zriedkavé	Poruchy zraku.
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Tinnitus and vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Srdcové zlyhávanie a opuch.
Cievne poruchy	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Aktivita dýchacích ciest vrátane: astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmu a dýchavičnosti.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nauzea, žalúdočná nevoľnosť a vracanie.
	Menej časté	Plynatosť, zápcha Peptický/gastrointestinálny vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie (pozri 4.4). Ulcerózna stomatitída a exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Gastritída a pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, hepatitída a žltáčka <sup>3</sup>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Kožné vyrážky (vrátane makulopapulárneho typu), svrbenie. Angioedém a opuch tváre.
	Veľmi zriedkavé	Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliatívna dermatitída. Reakcie zahŕňajúce multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu. 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 celkový pocit choroby.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a abnormálne pečenevé testy mimo normy pri paracetamole. Zvýšená hladina krvného kreatinínu a močoviny v krvi.
	Menej časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií:

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

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

<sup>3</sup> V prípade predávkovania paracetamolom sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie pečene, zlyhávajúce 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 infarktu 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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### *Príznaky predávkovania*

#### Paracetamol

K poškodeniu pečene u dospelých môže dôjsť po užití 10 g alebo viac paracetamolu (čo zodpovedá 400 ml). Ak má pacient jeden alebo viac z nasledujúcich rizikových faktorov (pozri nižšie), môže užitie 5 g alebo viac paracetamolu (čo zodpovedá 200 ml) viesť k poškodeniu pečene. Akútna toxická dávka pre deti je viac ako 200 mg/kg telesnej hmotnosti.

#### *Rizikové faktory*

Ak pacient:

- je dlhodobo liečený karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, primidónom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným alebo inými liekmi, ktoré indukujú pečenevé enzýmy
- alebo
- pravidelne konzumuje etanol nad odporúčané množstvá
- alebo
- je pravdepodobné, že je ochudobnený o glutatión, napr. poruchy príjmu potravy, cystická fibróza, infekcia HIV, hladovanie, kachexia.

Medzi príznaky predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách patrí bledosť, nevoľnosť, vracanie, nechúť do jedla a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po užití. Môžu sa vyskytnúť poruchy metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri závažnej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, kóme a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou

tubulárnou nekrózou, sprevádzaná silnou bolesťou bedier, hematúriou a proteinúriou sa môže vyvinúť aj bez poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

### Ibuprofén

Pri dávkach nižších ako 100 mg/kg sa vo všeobecnosti u detí alebo dospelých nepozorovali prejavy a symptómy toxicity. U detí boli pozorované prejavy a symptómy závažnej toxicity po požití 400 mg/kg alebo vyššej dávky.

U väčšiny pacientov, ktorí užíli klinicky významné množstvá 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. Môže dôjsť k akútnemu zlyhaniu obličiek a poškodeniu pečene. U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

### *Liečba predávkovania*

#### Paracetamol

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 na liečbu predávkovania paracetamolom.

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

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: Centrálny nervový systém. Analgetiká a antipyretiká; ATC kód: N02BE51 – Iné analgetiká a antipyretiká. Paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík.

#### Mechanizmus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu sa líšia miestom a spôsobom účinku. Tieto komplementárne spôsoby pôsobenia sú synergické, čo vyúsťuje do silnejšieho analgetického a antipyretického účinku v porovnaní so samotným paracetamolom a ibuprofenom.

Analgetický a antipyretický mechanizmus účinku paracetamolu stále nie je úplne objasnený. Dajú sa očakávať centrálny aj periférny účinky.

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej s analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom. Ako NSAID, sú terapeutické účinky lieku výsledkom jeho inhibičného účinku na enzým cyklooxygenázu, čo vedie k zníženiu syntézy prostaglandínov.

### Farmakodynamické účinky

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.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Paracetamol aj ibuprofén sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebávajú z gastrointestinálneho traktu a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje v priebehu 1 – 2 hodín pre ibuprofén a za 10 – 60 minút pre paracetamol.

Rýchlosť a absorpcia paracetamolu aj ibuprofenu z kombinovaného liečiva sú mierne oneskorené, keď k užitiu dôjde po jedle.

Jedlo znižuje maximálnu plazmatickú koncentráciu a oneskoruje čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie.

### Distribúcia

Tak ako každý liek, ktorý obsahuje paracetamol, distribuuje sa do väčšiny telesných tkanív. Ibuprofén sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny (99 %), pričom paracetamol sa viaže na plazmatické bielkoviny len veľmi málo (20 %). Väzba paracetamolu na plazmatické bielkoviny je pri zvyčajných terapeutických koncentráciách zanedbateľná, ale zvyšuje sa so zvyšovaním koncentrácie. Ibuprofén má malý distribučný objem, ktorý je u dospelých asi 0,12 – 0,2 l/kg.

### Biotransformácia

Paracetamol sa extenzívne metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom, najmä vo forme neaktívnych glukuronidových a sulfátových konjugátov. Menej ako 5 % sa vylúči v nezmenenej forme. Metabolity paracetamolu zahŕňajú minoritný hydroxylovaný medziprodukt, ktorý má hepatotoxickú aktivitu.

Tento aktívny medziprodukt sa detoxikuje konjugáciou s glutatiónom; môže sa však akumulovať po predávkovaní paracetamolom a ak sa nelieči, môže spôsobiť vážne až nezvratné poškodenie pečene.

Paracetamol sa metabolizuje odlišne u predčasne narodených detí, novorodencov a malých detí v porovnaní s dospelými, pričom prevládajúcou formou je sulfátový konjugát.

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni na dva hlavné metabolity, ktoré sa spolu so zanedbateľným množstvom nezmeneného ibuprofenu primárne vylučujú obličkami samostatne alebo ako konjugáty. Metabolické cesty paracetamolu a ibuprofenu sú odlišné a nemali by existovať žiadne liekové interakcie, pri ktorých by metabolizmus jedného ovplyvňoval metabolizmus druhého. Formálna štúdia využívajúca ľudské pečevné enzýmy na preskúmanie tejto možnosti nezistila žiadne potenciálne liekové interakcie na úrovni metabolických dráh.

### Eliminácia

Polčas eliminácie paracetamolu sa pohybuje medzi 1 a 3 hodinami.

Približne 50 – 60 % perorálnej dávky ibuprofenu sa vylúči močom do 24 hodín vo forme metabolitov alebo glukuronidových konjugátov. Menej ako 10 % lieku sa vyôúči v nezmennej forme. Zvyšok sa vylúči v stoliciou, či už ako metabolit alebo neabsorbovaný liek. Ibuprofén sa zvyčajne po perorálnom podaní kompletne vylúči do 24 hodín.

Paracetamol prechádza placentou a po perorálnom podaní sa v malých množstvách distribuuje do ľudského mlieka. Údaje od viac ako 15 dojčiacich žien naznačujú, že približne 1–2 % dennej dávky pre matku by malo požiť dojča.

Zdá sa, že distribúcia ibuprofenu do materského mlieka je malá, ak vôbec nejaká. Obmedzené údaje naznačujú, že ibuprofén sa distribuuje do mlieka, čo vedie k expozícii dojčiat 0,06–0,6 % dennej dávky upravenej podľa hmotnosti matky.

### Farmakokinetický vzťah

Špecifická štúdia skúmajúca možné účinky paracetamolu na plazmatický klírens ibuprofenu a naopak nezistila žiadne liekové interakcie.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Ibuprofén

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu sa na štúdiách so zvieratami prejavila vo forme lézií a vredov v gastrointestinálnom trakte. Štúdie mutagenity *in vitro* a *in vivo* neukázali žiadne príznaky mutagénnych účinkov ibuprofenu. Štúdie tumorogénneho potenciálu ibuprofenu na potkanoch a myšiach nepreukázali žiadne známky tumorogénnych účinkov ibuprofenu.

V predklinických štúdiách malo chronické podávanie ibuprofenu vplyv na fertilitu samcov myší, čím bolo preukázané významné zníženie parametrov spermií a integrity chromatinu spermií/DNA.

U králikov vedie ibuprofén k inhibícii ovulácie a u rozdielnych druhov zvierat (králiky, potkany, myši) k poruchám implantácie. Experimentálne štúdie na potkanoch a králikoch ukázali, že ibuprofén prechádzal placentárnou bariérou. Pri dávkach toxických pre matku bol pozorovaný zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeniu preimplantačných a postimplantačných strát a embryofetálnej úmrtnosti. Okrem toho bol u zvierat, ktorým bol počas organogenetického obdobia podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov, hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych.

### Paracetamol

Pri štúdiách akútnej, subchronickej a chronickej toxicity paracetamolu u potkanov a myší boli pozorované gastrointestinálne lézie, zmeny krvného obrazu, degenerácia parenchýmu pečene a obličiek, dokonca aj nekrózy. Príčiny týchto zmien boli pripisované jednak mechanizmu účinku a tiež metabolizmu paracetamolu.

Štúdie na samcoch potkanov preukázali vplyv dlhodobého podávania paracetamolu na sexuálnu aktivitu a plodnosť, ale všetky tieto účinky boli reverzibilné. Pri požití paracetamolu vo vysokých dávkach má vplyv na zmenu parametrov spermií, akými sú morfológia spermií a kvalita spermií, čo môže ovplyvniť mužskú fertilitu.

Paracetamol v hepatotoxických dávkach vykazoval u myší a potkanov genotoxický a karcinogénny potenciál (nádory pečene a močového mechúra). Predpokladá sa, že táto genotoxická a karcinogénna

aktivita je spojená so zmenami metabolizmu paracetamolu vo vysokých dávkach/koncentráciách a predstavuje riziko pri klinickom použití.

#### Kombinácia ibuprofén/paracetamol

Pri štúdiách akútnej, subchronickej a chronickej toxicity mala kombinácia fixnej dávky ibuprofenu a paracetamolu aditívny účinok, ktorý u potkanov vyvolal závažné erózie žalúdka, ulcerácie a krvácanie. Predpokladá sa, že zvýšená toxicita tejto kombinácie liekov je dôsledkom oslabenej aktivity žalúdočného mucínu a zníženia žalúdočnej mukoprotektívnej bariéry.

Užívanie ibuprofenu/paracetamolu počas kritického obdobia determinácie pohlavia môže ovplyvniť vývoj zárodočnej línie, čo môže viesť k nežiaducim účinkom, ktoré by sa mohli preniesť na potomstvo. V druhej generácii samcov myší bola pozorovaná znížená produkcia testosterónu a defekty parametrov spermií nadsemenníka a samice myší vykazovali subfertilitu, zrýchlené starnutie vaječníkov s abnormálnou perzistenciou žltého telieska v dôsledku zníženej apoptózy a zvýšeného prežívania luteálnych buniek sprostredkovaných PI3K/AKT signálnou dráhou.

#### Hodnotenie environmentálnych rizík (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálnych rizík ukázali, že ibuprofén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie, najmä pre ryby.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Zoznam pomocných látok**

Glycerol  
Benzoát sodný  
Citrónan sodný  
Kyselina citrónová, bezvodá  
Chlorid sodný  
Polysorbát 80  
Xantánová guma  
Kremičitan hlinito-horečnatý  
Izomalt  
Sukralóza  
Pomarančová príchuť  
Etanol  
Voda, čistená

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.  
Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaška z jantárového skla uzavretá polypropylénovým (PP) poistným skrutkovacím uzáverom bezpečným pre deti a vloženým LDPE adaptérom pre použitie dávkovacej striekačky. Adaptér sa používa na správne umiestnenie perorálnej striekačky do hrdla fľaše, aby sa liek nevyliat, keď sa suspenzia odoberá do striekačky. Súčasťou balenia je 6 ml injekčná striekačka na perorálne podanie, kalibrovaná v mililitroch (1 dielik zodpovedá 0,1 ml) a kilogramoch (1 dielik zodpovedá 0,2 kg).

Veľkosť balenia: 100 ml a 200 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Reclinmed s.r.o., Průběžná 387/41, Strašnice, 100 00 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0151/24-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024