

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Brufen Combi 500 mg/200 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 200 mg ibuprofenu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biele až takmer biele, oválne, filmom obalené tablety s rozmermi 19,7 mm x 9,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Brufen Combi je indikovaný dospelým na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne silnej bolesti.

Tento liek je zvlášť vhodný na bolesť, ktorá vyžaduje silnejšiu analgéziu ako podávanie ibuprofenu alebo paracetamolu samostatne.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Len na krátkodobé použitie.

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

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním čo najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na úľavu od príznakov (pozri časť 4.4).

##### *Dospelí*

Užíva sa jedna tableta najviac trikrát denne. Interval medzi jednotlivými dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Ak dávka jednej tablety nezmierni príznaky, môžu sa užiť maximálne dve tablety najviac trikrát denne. Keďže liek obsahuje paracetamol, dávka dvoch tabliet je určená len pre pacientov s telesnou hmotnosťou najmenej 60 kg. Interval medzi jednotlivými dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Maximálna denná dávka, ktorá sa nesmie prekročiť za 24 hodín, je šesť tabliet (3 000 mg paracetamolu, 1 200 mg ibuprofenu).

##### *Starší*

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

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku nežiaducich reakcií. Ak sa nesteroidný antiflogistický liek (NSAID) považuje za nevyhnutný, má sa použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej doby. Počas liečby NSAID je potrebné pacienta pravidelne sledovať pre gastrointestinálne krvácanie.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je pri podávaní lieku potrebná opatrnosť. Dávkovanie sa má nastaviť individuálne. Dávka sa má udržiavať na čo najnižšej úrovni a má sa monitorovať funkcia obličiek (pozri časti 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

Tento liek je kontraindikovaný pacientom so závažným zlyhávaním obličiek (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene vrátane Gilbertovho syndrómu je potrebná opatrnosť. Dávka sa má nastaviť individuálne a má sa udržiavať na čo najnižšej úrovni alebo má byť predĺžený dávkovací interval (pozri časti 4.4 a 5.2).

Tento liek je kontraindikovaný pacientom 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 nežiaducich účinkov sa odporúča, aby pacienti užívali Brufen Combi s jedlom.

### **4.3 Kontraindikácie**

Tento liek je kontraindikovaný:

- Pacientom s precitlivosťou na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacientom s precitlivosťou na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidné antiflogistické lieky (NSAID) v anamnéze (napr. bronchospazmus, angioedém, astma, rinitída alebo urtikária).
- Pacientom s aktívnym peptickým vredom alebo anamnézou rekurentného peptického vredu/krvácania (dve alebo viac rôznych epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania).
- Pacientom s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie súvisiacich s predchádzajúcou liečbou NSAID.
- Pacientom s poruchami zrážavosti krvi.
- Pacientom so závažným zlyhávaním pečene, závažným zlyhávaním obličiek alebo závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda IV) (pozri časť 4.4).
- Pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávok kyseliny acetylsalicylovej nad 75 mg denne – zvýšené riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).
- Pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol - zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.5).
- Počas posledného trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Paracetamol

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

Pri súbežnom podávaní paracetamolu s flukloxacilínom sa odporúča opatrnosť pre zvýšené riziko metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA, high anion gap metabolic acidosis), najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, sepsou, podvýživou a inými dôvodmi nedostatku glutatiónu (napr. chronický alkoholizmus), ako aj u pacientov, ktorí užívajú maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa starostlivé sledovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Brufen Combi sa nesmie užívať spolu s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol. V takom prípade okamžite kontaktujte lekára, aj keď sa pacient cíti dobre, pretože existuje riziko predávkovania (pozri časť 4.9).

##### Ibuprofén

Na zníženie rizika nežiaducich účinkov sa má požívať čo najnižšia účinná dávka počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne poruchy nižšie) a pacienti majú liek užívať s jedlom (pozri časť 4.2).

##### *Starší pacienti*

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

##### *Maskovanie príznakov infekcie*

Brufen Combi môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým zhoršiť výsledok infekcie. Toto sa pozorovalo pri bakteriálnej komunitne získanej pneumónii a bakteriálnych komplikáciách spôsobených ovčimi kiahňami. Ak sa Brufen Combi podáva na úľavu 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.

#### **Opatrnosť je potrebná u pacientov s nasledujúcimi stavmi:**

- *Poruchy dýchacej sústavy*

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

- *Porucha funkcie pečene*

Užívanie paracetamolu vo vyšších ako odporúčaných dávkach, 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 pečňové enzýmy.

Pri ibuprofene ako aj pri iných NSAID boli hlásené závažné hepatálne reakcie vrátane žltacky a prípady fatálnej hepatitídy, hoci boli zriedkavé. Ak netypické pečňové testy pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak sa objavia klinické prejavy a príznaky zhodné s ochorením pečene alebo ak sa objavia systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka atď.), liečba ibuprofénom sa má ukončiť. 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 závažnou a závažnou renálnou insuficienciou sa odporúča zvýšená opatrnosť. Pri ibuprofene, ako jednej zo zložiek tohto lieku, je potrebná zvýšená opatrnosť pri začatí liečby ibuprofénom u dehydrovaných pacientov alebo u pacientov s miernou alebo stredne závažnou 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.

Užívanie tohto lieku je kontraindikované pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

- *Kombinované užívanie inhibítorov enzýmu koncertujúceho angiotenzín (ACE) alebo antagonistov receptora angiotenzínu, protizápalových liekov a tiazidových diuretik*

Súbežné užívanie lieku inhibujúceho ACE (inhibitor ACE alebo antagonist angiotenzínového receptora), protizápalového lieku (NSAID alebo inhibitor COX-2) a tiazidového diuretika zvyšuje riziko poruchy funkcie obličiek. To zahŕňa užívanie fixných kombinácií 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 liečiv 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 závažným kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje primerané monitorovanie a lekárska pomoc, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené zadržiavanie tekutín, hypertenzia a opuchy.

Klinické skúšania 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 cievná 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 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, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pre všetky 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 ochrannými liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy).

Pacienti s anamnézou toxického účinku lieku v gastrointestinálnom trakte, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v oblasti brucha (najmä krvácanie do gastrointestinálneho traktu), obzvlášť v začiatkových 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 inhibitory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagreganciá, 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) sa majú NSAID používať s opatrnosťou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu ich stavu (pozri časť 4.8).

- *SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*

U pacientov so systémovým *lupusom erythematosus* (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 bola hlásená akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP). Použitie tohto lieku sa musí ukončiť pri prvom výskyte vyrážky, lézií na slizniciach alebo akýchkoľvek iných príznakov hypersenzitivity.

- *Osobitné bezpečnostné opatrenia*

Po dlhodobej liečbe (> 3 mesiace) analgetikami používanými každý druhý deň alebo častejšie môže vzniknúť bolesť hlavy alebo sa môže 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.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

**Tento liek** (pre obsah paracetamolu) je kontraindikovaný v kombinácii s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol - zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

**Tento liek** (pre obsah ibuprofenu) je kontraindikovaný v kombinácii s:

- Kyselinou acetylsalicylovou: Súbežné užívanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča pre možné zvýšenie nežiaducich účinkov.
- Inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

**Tento liek** (pre obsah paracetamolu) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- Chloramfenikolom: zvýšená plazmatická koncentrácia chloramfenikolu.
- Flukloxacilín: pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom sa odporúča opatrnosť, 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** (pre obsah ibuprofenu) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- Antikoagulantami: NSAID môžu zosilňovať účinky antikoagulantov, ako je warfarín (pozri časť 4.4).
- Antihypertenzívami (inhibítory ACE a antagonisty angiotenzínu II): NSAID môžu znižovať účinky týchto liekov. Súbežné užívanie inhibítora ACE alebo antagonistu angiotenzínu II a inhibítora cyklooxygenázy, môžu viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má kombinácia podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.
- Antiagreganciami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (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 do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa nepredpokladá žiaden klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).
- Srdcovými glykozidmi: NSAID môžu zhoršovať zlyhávanie srdca, znižovať GFR a zvyšovať plazmatické koncentrácie glykozidov.
- 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.
- Mifepristónom: NSAID sa nemajú používať 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znižovať účinok mifepristónu.
- 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 Brufenu Combi počas tehotenstva nie sú žiadne skúsenosti.

##### *Liek obsahuje ibuprofén:*

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcovej malformácie a gastroschízy po použití inhibítora syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie bolo zvýšené z menej ako 1% na približne 1,5%. Predpokladá sa, že toto riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa ukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeným pred- a postimplantačným stratám a embryofetálnej letalite. Okrem toho bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, u zvierat, ktorým bol počas organogenetického obdobia podávaný inhibitor syntézy prostaglandínov.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie spôsobiť oligohydramnión v dôsledku dysfunkcie obličiek plodu. Môže sa to vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilné po ukončení liečby. Okrem toho bolo hlásené zúženie *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 jednoznačne nevyhnutné. Ak ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša

otehotniť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Prenatálne sledovanie oligohydramniónu a zúženia *ductus arteriosus* sa má zvážiť po expozícii počas niekoľkých dní od 20. týždňa tehotenstva. Liečba Brufenom Combi sa má ukončiť, ak sa zistí oligohydramnión alebo konstriktia *ductus arteriosus*.

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

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii, ktorá môže progredovať do poškodenia obličiek s oligohydramniómom (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach.
- inhibícií kontrakcii matrice, čo má za následok oneskorený alebo predĺžený pôrod.

Užívanie Brufenu Combi je kontraindikované počas posledných troch mesiacov tehotenstva.

*Liek obsahuje paracetamol:*

Veľké množstvo údajov o tehotných ženách nenaznačuje malformačný účinok ani toxický účinok na plod/novorodenca. Epidemiologické štúdie týkajúce sa neurologického vývinu detí vystavených pôsobeniu paracetamolu *in utero* poskytli sporné výsledky.

#### Dojčenie

Po perorálnom podaní sa paracetamol v malých množstvách vylučuje do materského mlieka. Neboli hlásené žiadne nežiaduce účinky na dojčené deti. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie.

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prejsť do materského mlieka vo veľmi malých množstvách (0,0008 % dávky podanej matke). Nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá.

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

#### Fertilita

Existuje niekoľko dôkazov, že lieky inhibujúce cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, ako je ibuprofén, môžu účinkom na ovuláciu ovplyvniť ženskú plodnosť.

Užívanie tohto lieku môže poškodiť plodnosť žien, a preto sa neodporúča ženám, ktoré plánujú tehotenstvo. Tento jav je reverzibilný po ukončení liečby.

U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie príčin neplodnosti, treba zvážiť prerušenie liečby.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Brufen Combi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po užití NSAID sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako sú závrat, ospalosť, únava a poruchy zraku. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto nežiaduce účinky, nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Klinické skúšania kombinácie paracetamol/ibuprofén nepreukázali žiadne iné nežiaduce účinky okrem tých, ktoré sa týkajú samotného paracetamolu alebo ibuprofenu.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky z farmakovigilančných údajov, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich samotný ibuprofén alebo samotný paracetamol pri krátkodobom a dlhodobom užívaní, zoradených podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy hematopoetického systému <sup>1</sup>
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie s urtikáriou a svrbením <sup>2</sup>
	Veľmi zriedkavé	Závažné hypersenzitívne reakcie. Príznaky môžu zahŕňať: opuch tváre, jazyka a hrtana, dyspnoe, tachykardiu, hypotenziu (anafylaxia, angioedém alebo ťažký šok) <sup>2</sup> .
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Zmätenosť, depresia a halucinácie.
Poruchy nervového systému	Menej časté	Bolesť hlavy a závrat.
	Zriedkavé	Parestézia.
	Veľmi zriedkavé	Aseptická meningitída <sup>3</sup> , optická neuritída a somnolencia.
Poruchy oka	Veľmi zriedkavé	Poruchy zraku.
Poruchy ucha a labyrintu	Veľmi zriedkavé	Tinnitus a vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Edém.
	Veľmi zriedkavé	Zlyhávanie srdca <sup>4</sup> .
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Hypertenzia <sup>4</sup> .
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Reaktivita dýchacej sústavy vrátane: astmy, exacerbácie astmy, brochospazmu a dyspnoe <sup>2</sup> .
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, žalúdočné ťažkosti <sup>5</sup> a vracanie.
	Menej časté	Nadúvanie a zápcha. Gastrointestinálne vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, meléna, hemateméza <sup>6</sup> , ulcerácia v ústach a exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby <sup>7</sup> gastritída, pankreatitída.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Porucha funkcie pečene, hepatitída a žltacka <sup>8</sup> .
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Hyperhidróza.
	Menej časté	Vyrážky rôznych typov <sup>2</sup> .
	Veľmi zriedkavé	Boli hlásené závažné kožné reakcie. Purpura a fotosenzitivita. Exfoliačná dermatóza. Bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy <sup>2</sup> . Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
	Neznáme	Lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi(syndróm DRESS),
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi zriedkavé	Nefrotoxicita v rôznych formách, vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho a chronického zlyhania/zlyhávania obličiek <sup>9</sup> .
Celkové poruchy a reakcie	Veľmi zriedkavé	Únava a malátnosť.



v mieste podania		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená alanínaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a pečeňové testy mimo normy v dôsledku paracetamolu.  Zvýšený kreatinín v krvi, zvýšená močovina v krvi.
	Menej časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatínfosfokináza v krvi, znížený hemoglobín a zvýšený počet krvných doštičiek.

**Opis vybraných nežiaducich reakcií:**

<sup>1</sup>Príklady zahŕňajú agranulocytózu, anémiu, aplastickú anémiu, hemolytickú anémiu, leukopéniu, neutropéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu.

Prvé prejavy sú: horúčka, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústach, príznaky podobné chrípke, ťažké vyčerpanie, nevysvetliteľné krvácanie a modriny a krvácanie z nosa.

<sup>2</sup>Boli hlásené hypersenzitívne reakcie. Tie môžu pozostávať z (a) nešpecifických alergických reakcií a anafylaxie, (b) aktivity dýchacieho traktu, napr. astma, zhoršená astma, bronchospazmus alebo dyspnoe, alebo (c) rôzne kožné reakcie, napr. pruritus, urtikária, pupura, angioedém a zriedkavejšie exfoliatívne a bulózne dermatózy (vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému).

<sup>3</sup>Patogénny mechanizmus liekmi vyvolanej aseptickkej meningitídy nie je úplne objasnený. Dostupné údaje o aseptickkej meningitíde súvisiacej s NSAID však poukazujú na hypersenzitívnu reakciu (v dôsledku dočasného vzťahu s užívaním lieku a vymiznutia symptómov po vysadení lieku). Za zmienku stojí, že sa vyskytli jednotlivé prípady aseptickkej meningitídy u pacientov s existujúcimi autoimunitnými poruchami (ako je systémový *lupus erythematosus* a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) počas liečby ibuprofénom s príznakmi ako: stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia pozorované (pozri časť 4.4).

<sup>4</sup>Klinické skúšania naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšením rizika artériových trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

<sup>5</sup>Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú na úrovni gastrointestinálneho traktu.

<sup>6</sup>Niekedy smrteľné, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4).

<sup>7</sup> Pozri časť 4.4

<sup>8</sup>Pri predávkovaní môže paracetamol spôsobiť akútne zlyhanie pečene, zlyhávanie pečene, nekrózu pečene a poškodenie pečene (pozri časť 4.9).

<sup>9</sup>Najmä pri dlhodobom užívaní spojenom so zvýšenou hladinou močoviny v sére a edémom. Zahŕňa aj papilárnu nekrózu.

**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 (čo zodpovedá 20 tabletám) alebo viac paracetamolu. Ak má pacient jeden alebo viac z nasledujúcich rizikových faktorov, môže užitie 5 g (čo zodpovedá 10 tabletám) alebo viac paracetamolu viesť k poškodeniu pečene:

- a) Dlhodobá liečba karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, primidónom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným alebo inými liekmi, ktoré indukujú pečeňové enzýmy.
- b) Pravidelná nadmerná konzumácia alkoholu.
- c) Pravdepodobnosť vyčerpania glutatiónu, napr. pri poruchách stravovania, cystickej fibróze, infekcii vírusom HIV, hladovaní, kachexii.

### **Príznaky**

Medzi príznaky predávkovania paracetamolom v prvých 24 hodinách patrí bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejavovať 12 až 48 hodín po užití, ak testy funkcie pečene vykazujú hodnoty mimo normy. Môžu sa vyskytnúť poruchy metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, krvácaniu, hypoglykémii, edému mozgu a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, sprevádzané silnou bolesťou bedier, hematúriou a proteinúriou sa môže vyvinúť aj bez závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

### **Liečba**

Pri liečbe predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba. Napriek neprítomnosti manifestácie 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 zväziť 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; avšak maximálny ochranný účinok sa dosiahne do 8 hodín po požití. Účinnosť antidota po tomto čase výrazne klesá.

Ak je to potrebné, pacient by mal intravenózne dostať N-acetylcysteín v súlade so stanoveným dávkovacím režimom. 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 dysfunkcia pečene, sa majú liečiť v súlade so zavedenými odporúčaniami.

### **Ibuprofén**

U detí môže požitie viac ako 400 mg/kg ibuprofenu spôsobiť príznaky. U dospelých je závislosť odpovede od dávky menej jasná.

Polčas pri predávkovaní je 1,5 až 3 hodiny.

### **Príznaky**

U väčšiny pacientov, ktorí užili klinicky významné množstvo NSAID, sa vyvinie nanajvýš nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Tinitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie sú tiež možné. Pri závažnejšej otrave sa prejavuje toxický účinok na centrálny nervový systém, prejavujúci sa ako ospalosť, niekedy excitácia a dezorientácia alebo kóma. U pacientov sa niekedy vyskytnú krče. Pri závažnej otrave môže vzniknúť metabolická acidóza a môže sa predĺžiť protrombínový čas/INR, pravdepodobne pre účinok na aktivitu cirkulujúcich faktorov zrážania krvi. Ak je prítomná aj dehydratácia, môže dôjsť k akútnej poruche obličiek a poškodeniu pečene.

U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

### **Liečba**

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 zväžiť perorálne podanie aktívneho uhlia. V prípade častých alebo dlhotrvajúcich krčv sa má intravenózne podať diazepam alebo lorazepam. Astmatikom sa majú podávať bronchodilatanciá.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné analgetiká a antipyretiká, anilidy, paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík, ATC kód: N02BE51

#### Mechanizmus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu sa líšia v mieste a mechanizme účinku. Tieto komplementárne mechanizmy účinku sú synergické, čo vedie k väčšej antinocicepcii a antipyreze ako liečivá podávané samostatne.

Hoci presné miesto a mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je jasne definovaný, predpokladá sa, že vyvoláva analgéziu zvýšením prahu bolesti. Potenciálny mechanizmus môže zahŕňať inhibíciu dráhy oxidu dusnatého sprostredkovanú rôznymi neurotransmiterovými receptormi vrátane N-metyl-D-aspartátu a substancie P.

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej s analgetickým, protizápalovým a antipyretickým účinkom. Terapeutické účinky NSAID vyplývajú z inhibičného účinku na enzým cyklooxygenáza, čo vedie k zníženiu syntézy prostaglandínov.

#### Farmakodynamika

Antipyretické účinky ibuprofenu sú vyvolané centrálnou inhibíciou 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 inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sa podávajú súbežne. V jednej štúdiu, v ktorej sa jednorazová dávka 400 mg ibuprofenu užila v priebehu 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti týkajúce sa extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom použití ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 4.5).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť kombinácie 500 mg paracetamolu/200 mg ibuprofenu sa skúmala v skúšaní akútnej a chronickej bolesti.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní bolo 735 pacientov s pooperačnou bolesťou zubov liečených ½, 1 alebo 2 tabletami fixnej kombinácie alebo monoterapiou paracetamolom alebo ibuprofénom alebo placebom.

- Účinnosť jednorazovej dávky sa hodnotila pomocou SPRID 0-8 (rozdiel v súčte úľavy od bolesti a intenzity bolesti od 0 do 8 hodín). Výsledky naznačujú, že 1 tableta fixnej kombinácie bola účinnejšia ako placebo, 500 a 1 000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) a 200 mg ibuprofenu ( $p = 0,0001$ ). Podobne jednorazová 2-tabletová dávka fixnej kombinácie bola účinnejšia ako placebo, 1 000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) a 400 mg ibuprofenu ( $p = 0,0221$ ). Jedna tableta fixnej kombinácie bola účinnejšia ako ½ tablety ( $p = 0,0189$ ), ale významne sa nelíšila od 2 tabliet fixnej kombinácie.
- Účinnosť opakovaných dávok fixnej kombinácie (užívaných s odstupom najmenej 8 hodín) sa hodnotila ako „počet dokončených 24 hodín s  $\leq 1$  záchranným liekom“ (0, 1, 2, 3 obdobia) 72 hodín po operácii s pacientmi 'pohoda aspoň „dobrá“'. Výsledky ukazujú, že opakované dávky fixnej kombinácie (½, 1 a 2 tablety) boli účinnejšie ako placebo (všetky  $p < 0,0001$ ).

V randomizovanom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní bolo 892 pacientov s chronickou bolesťou kolena liečených 1 alebo 2 tabletami fixnej kombinácie alebo monoterapiou 1 000 mg paracetamolu alebo 400 mg ibuprofenu počas 13 týždňov (TID).

- Krátkodobá účinnosť bola hodnotená pomocou subškály WOMAC pre bolesť (0-100 mm VAS) na 10. deň.

Výsledky naznačujú, že 2 tablety (nie 1 tableta) fixnej kombinácie boli účinnejšie ako 1 000 mg paracetamolu (-5,3 [-8,5, -2,1];  $p=0,0012$ ), ale dve tablety sa významne nelíšili od 400 mg ibuprofenu.

- Dlhodobá účinnosť bola hodnotená v 13. týždni ako spokojnosť pacientov so študovaným liekom (5 bodov Likert; 1 = výborný, 5 = neprijateľný).

Výsledky naznačujú, že pacienti boli dlhodobo spokojnejší s fixnou kombináciou (1 a 2 tablety) v porovnaní s 1 000 mg paracetamolu (-0,28 [-0,51, -0,05],  $p=0,0152$  a -0,43 [-0,66, -0,20],  $p=0,0002$ , resp.), ale nie v porovnaní so 400 mg ibuprofenu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Ibuprofén

#### Absorpcia

Ibuprofén sa dobre vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Plazmatické koncentrácie ibuprofenu z tohto lieku sa namerali od 5 minút s maximálnymi plazmatickými koncentraciami dosiahnutými do 1 – 2 hodín po užití nalačno. Keď sa tento liek užíval s jedlom, najvyššie plazmatické koncentrácie 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 ibuprofén prechádzal do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách.

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

### Paracetamol

#### Absorpcia

Paracetamol sa ľahko vstrebáva z gastrointestinálneho traktu.

Keď sa tento liek užíval s jedlom, najvyššie plazmatické koncentrácie paracetamolu boli nižšie a oneskorené v priemere o 55 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol ekvivalentný.

#### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je pri zvyčajných terapeutických koncentráciách zanedbateľná, hoci závisí od dávky. Plazmatické koncentrácie paracetamolu z tohto lieku sa namerali od 5 minút, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahli 0,5 - 0,67 hodín po užití nalačno.

#### Biotransformácia

Paracetamol sa metabolizuje v pečeni.

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

### Eliminácia

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

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

Biologická dostupnosť a farmakokinetické profily paracetamolu a ibuprofenu tohto lieku sa pri užívaní fixnej kombinácie ako jednorazovej dávky alebo po opakovaných dávkach nemenia.

Tento liek je vyrobený technológiou, ktorá zabezpečuje uvoľňovanie paracetamolu a ibuprofenu súčasne, aby aktívne zložky poskytovali kombinovaný účinok.

### **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.

#### Paracetamol:

Paracetamol v hepatotoxických dávkach vykazoval genotoxický a karcinogénny potenciál (nádory pečene a močového mechúra) u myši a potkanov. Usudzuje sa však, že tento genotoxický a karcinogénny účinok súvisí so zmenami v metabolizme paracetamolu užívaného vo vysokých dávkach/koncentráciách a nepredstavuje riziko pri klinickom použití.

Nie sú dostupné konvenčné štúdie využívajúce v súčasnosti uznávané štandardy na hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity.

#### Ibuprofén:

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v testoch na zvieratách sa pozorovala hlavne ako lézie a ulcerácie v gastrointestinálnom trakte. Štúdie *in vitro* a *in vivo* nepriniesli žiadne klinicky relevantné dôkazy o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nezistili žiadne dôkazy o karcinogénnych účinkoch ibuprofenu. Ibuprofén viedol k inhibícii ovulácie u králikov, ako aj k poruche implantácie u rôznych živočíšnych druhov (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentou. Pri dávkach toxických pre matku sa pozoroval zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

kukuričný škrob  
krospovidón (typ A) (E1202)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)  
povidón K-30 (E1201)  
predželatinovaný škrob (kukuričný)  
mastenec (E553b)  
kyselina stearová (50)

#### Filmový obal:

polyvinylalkohol (E1203)  
mastenec (E553b)  
makrogol 3350 (E1521)  
oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Hliníkové-PVC/PVDC blistre v papierovej škatuľke v balení po 10, 12, 16 alebo 20 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0188/23-S

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

Dátum prvej registrácie: 15. augusta 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024