

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Panadol Duo
500 mg/200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 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

Sivé, oválne, filmom obalené tablety (približne 19,2 mm dlhé a 9,1 mm široké).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Na krátkodobú symptomatickú liečbu miernej až stredne silnej bolesti spojenej s migrénou, bolesťou hlavy, bolesťou chrbta, menštruačnou bolesťou, bolesťou zubov, reumatickou a svalovou bolesťou, bolesťou pri miernych formách artritídy, príznakmi prechladnutia a chrípky, bolesťou hrdla a horúčkou.

Tento liek je vhodný najmä pri bolesti, ktorá vyžaduje silnejšiu analgéziu, než poskytuje samotný ibuprofén alebo paracetamol.

Tento liek je indikovaný dospelým vo veku 18 rokov a starším.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len na krátkodobé použitie.

Má sa použiť čo najnižšia účinná dávka na čo najkratšiu dobu potrebnú na úľavu od príznakov ochorenia a minimalizáciu nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

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

Dospelí:

Jedna tableta sa užíva 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. Jednorazová dávka dvoch tabliet je určená len pre pacientov s telesnou hmotnosťou 60 kg a viac. Interval medzi jednotlivými dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Maximálna denná dávka je šesť tabliet (3 000 mg paracetamolu, 1 200 mg ibuprofenu), ktorá by sa nemala prekročiť v priebehu 24 hodín.

Starší pacienti

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

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku závažných následkov nežiaducich reakcií. Ak sa nesteroidný protizápalový liek (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) 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/pečene

Opatrnosť je potrebná u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek/pečene. Dávkovanie sa má posúdiť individuálne a má byť čo najnižšie. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním obličiek/pečene (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Tento liek nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Pacienti majú užiť Panadol Duo s pohárom vody.

Aby sa minimalizovali vedľajšie účinky, pacienti majú užívať Panadol Duo s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na účinné látky alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné užívanie s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol (pozri časť 4.5).
- Pacienti s anamnézou reakcií z precitlivenosti (napr. bronchospazmus, angioedém, astma, rinitída alebo urtikária) spojených s užitím kyseliny acetylsalicylovej alebo inými nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID).
- Pacienti s aktívnym peptickým vredom alebo anamnézou rekurentného peptického vredu/krvácania (dve alebo viac samostatných epizód dokázanej ulcerácie alebo krvácania).
- Pacienti s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie spojené s predchádzajúcou liečbou NSAID (pozri časť 4.4).
- Pacienti s poruchami zrážanlivosti.
- Pacienti so závažným zlyhávaním pečene, závažným zlyhávaním 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 vyšších ako 75 mg denne (pozri časť 4.5).
- Posledný trimester tehotenstva (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Paracetamol:

Riziko predávkovania paracetamolom je vyššie u pacientov s ochorením pečene spôsobeným alkoholom, bez príznakov cirhózy. V prípade predávkovania je potrebné vyhľadať okamžitú lekársku pomoc, aj keď sa pacient cíti dobre, kvôli riziku oneskoreného závažného poškodenia pečene (pozri časť 4.9).

Opatrnosť sa odporúča, ak sa paracetamol podáva súbežne s flukloxacilínom 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. chronický alkoholizmus) ako aj u pacientov užívajúcich maximálne denné dávky paracetamolu. Odporúča sa dôkladné monitorovanie vrátane merania 5-oxoprolínu v moči.

Ibuprofén:

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas najkratšieho obdobia potrebného na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie) a užívaním dávky lieku s jedlom (pozri časť 4.2).

Starší pacienti:

U starších pacientov je zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2).

U pacientov s určitými ochoreniami je potrebná opatrnosť:

- Poruchy dýchacej sústavy:

U pacientov trpiacich bronchiálnou astmou alebo alergickým ochorením, alebo s týmito ochoreniami v anamnéze, boli po liečbe NSAID hlásené prípady náhleho bronchospazmu.

- SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva:

U pacientov so systémovým *lupus erythematosus* (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptické meningitídy (pozri časť 4.8).

- Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky:

U pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje primerané monitorovanie a lekárska pomoc, pretože v súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené retencia tekutín, hypertenzia a edémy.

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (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 nízke dávky ibuprofenu (napr. $\leq 1\ 200$ mg/deň) by boli spojené 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 pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), najmä ak sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

- Kardiovaskulárne, renálne a hepatálne poruchy:

Podávanie NSAID môže spôsobiť zníženie tvorby prostaglandínov v závislosti od dávky a urýchliť zlyhávanie obličiek. Pacienti s najväčším rizikom tejto reakcie sú pacienti s poruchou funkcie obličiek, kardiovaskulárnou poruchou, dysfunkciou pečene, pacienti užívajúci diuretiká a starší pacienti. U týchto pacientov sa má sledovať funkcia obličiek. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, u ktorých sa rozvinie závažné zlyhávanie obličiek (pozri časť 4.3).

U pacientov s prejavmi zhoršenia funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, u ktorých sa rozvinie závažné zlyhávanie pečene (pozri časť 4.3).

- Gastrointestinálne účinky:

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).

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich, s predchádzajúcou anamnézou závažných GI príhod alebo bez nej.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak sa skomplikoval krvácaním alebo perforáciou

(pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov a tiež 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) (pozri ďalej a časť 4.5).

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, antikoagulanciá, ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagregačné látky, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov, ktorí užívajú lieky s obsahom ibuprofenu objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť

- Dermatologické účinky:

- Závažné kožné reakcie

V súvislosti s používaním NSAID sa veľmi zriedkavo hlásili závažné kožné reakcie, niektoré z nich smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že u pacientov je najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby, pričom reakcia sa vo väčšine prípadov objavuje počas prvého mesiaca liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP). Používanie tohto lieku sa má ukončiť pri prvom výskyte kožných vyrážok, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných príznakov precitlivenosti.

- Zhoršená plodnosť žien:

Pozri časť 4.6.

- Maskovanie príznakov základných infekcií

Panadol Duo 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 varicelly (ovčích kiahní). Ak sa Panadol Duo podáva na zníženie horúčky alebo 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.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Tento liek (kvôli prítomnosti paracetamolu/ibuprofenu) je kontraindikovaný v kombinácii s:

- inými liekmi obsahujúcimi paracetamol – zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).
- kyselinou acetylsalicylovou v dávkach nad 75 mg denne a inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože môžu zvýšiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

Tento liek sa má používať s opatrnosťou kvôli prítomnosti paracetamolu v kombinácii s:

- 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.
- flukloxacilínom: Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Tento liek sa má používať s opatrnosťou kvôli prítomnosti ibuprofenu v kombinácii s:

- kyselinou acetylsalicylovou (menej ako 75 mg denne): experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, ak sa podávajú súbežne. Hoci existujú neistoty týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepovažuje za pravdepodobný žiadny klinicky významný účinok (pozri časť 5.1).
- antikoagulanciami: NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, t. j. warfarínu (pozri časť 4.4).
- antihypertenzívami (inhibítormi ACE a antagonistami angiotenzínu II) a diuretikami: NSAID môžu znižovať účinky týchto liekov. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže súbežné podávanie inhibítora ACE alebo antagonistu angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Tieto interakcie treba zvážiť u pacientov, ktorí užívajú koxib súbežne s inhibítormi ACE alebo antagonistami angiotenzínu II. Preto sa má kombinácia podávať opatrne, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zvážiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID.
- antiagregačnými látkami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
- srdcovými glykozidmi: NSAID môžu zhoršiť 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).
- lítium: znížená eliminácia lítia.
- metotrexátom: znížená eliminácia metotrexátu.
- mifepristómom: 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 kŕčov 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 pri podávaní NSAID so zidovudínom. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku vzniku hemartrózy a hematómu u HIV (+) hemofilikov, ktorí sú súbežne liečení zidovudínom a ibuprofénom.
- inými liekmi obsahujúcimi ibuprofén – riziko predávkovania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S užívaním tohto lieku u ľudí počas tehotenstva nie sú žiadne skúsenosti. Vzhľadom na prítomnosť ibuprofenu je tento liek kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Paracetamol

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách nenaznačuje malformačnú ani fetálnu/neonatálnu toxicitu.

Epidemiologické štúdie neurovývoja u detí vystavených paracetamolu *in utero* ukazujú

nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže užívať počas tehotenstva, má sa však užívať v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšieho času a s najnižšou možnou frekvenciou.

Ibuprofén

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývoj 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 kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa ukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeným pre- a postimplantačným stratám a embryofetálnej letalite. Okrem toho bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych, u zvierat, ktorým bol počas obdobia organogenézy podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov.

Od 20. týždňa gravidity 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 po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. V priebehu prvého a druhého trimestra sa preto ibuprofén nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Pokiaľ ibuprofén užíva žena, ktorá sa pokúša otehotnieť alebo je v prvom a druhom trimestri tehotenstva, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Po expozícii ibuprofenu počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba ibuprofénom sa má ukončiť.

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

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálna hypertenzia),
- poruchám funkcie obličiek (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ku ktorému môže dôjsť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice vedúcej k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je ibuprofén kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 5.3).

Preto je potrebné vyhnúť sa používaniu Panadol Duo počas prvých šiestich mesiacov tehotenstva a je kontraindikovaný v posledných troch mesiacoch tehotenstva (pozri časť 4.3).

Dojčenie

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

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

Existujú obmedzené dôkazy o tom, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu zhoršiť ženskú plodnosť vplyvom na ovuláciu a neodporúčajú sa ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. Toto je reverzibilné po prerušení liečby. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie neplodnosti, sa má zvážiť ukončenie liečby.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti šoférovať vozidlá a obsluhovať stroje

Po užití NSAID sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako sú závraty, ospalosť, únava a poruchy zraku. Ak sa vyskytnú, pacienti nesmú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s týmto liekom nenaznačili žiadne iné nežiaduce účinky ako účinky, ktoré sa týkajú samotného ibuprofenu alebo paracetamolu.

V nasledujúcej tabuľke sú uvedené nežiaduce účinky z farmakovigilančných údajov, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich samotný ibuprofen alebo samotný paracetamol pri krátkodobom a dlhodobom užívaní.

Nežiaduce udalosti, ktoré boli spojené so samotným ibuprofenom alebo samotným paracetamolom, sú uvedené v tabuľke podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce udalosti uvedené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

| Trieda orgánových systémov | Frekvencia | Nežiaduce reakcie |
|---|-----------------|--|
| Poruchy krvi a lymfatického systému | Veľmi zriedkavé | Hematopoetické poruchy ¹ |
| Poruchy imunitného systému | Menej časté | Precitlivenosť s urtikáriou a pruritom ² |
| | Veľmi zriedkavé | Závažné reakcie z precitlivenosti. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, jazyka a hrdla, dyspnoe, tachykardiu, hypotenziu (anafylaxia, angioedém alebo ťažký šok) ² |
| Psychické poruchy | Veľmi zriedkavé | Zmätenosť, depresia a halucinácie |
| Poruchy nervového systému | Menej časté | Bolesť hlavy a závraty |
| | Veľmi zriedkavé | Aseptická meningitída ³ , parestézia, optická neuritída a somnolencia |
| 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 edém ⁴ |
| Poruchy ciev | Veľmi zriedkavé | Hypertenzia ⁴ |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | Veľmi zriedkavé | Respiračná reaktivita vrátane astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmu a dyspnoe ² |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | Časté | Bolesť brucha, vracanie, hnačka, nevoľnosť, dyspepsia a abdominálny diskomfort ⁵ |
| | Menej časté | Peptický vred, gastrointestinálna perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, meléna, hemateméza ⁶ , vredy v ústach, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby ⁷ , gastritída, pankreatitída, plynatosť a zápcha |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | Veľmi zriedkavé | Abnormálna funkcia pečene, hepatitída a žltáčka ⁸ |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | Časté | Hyperhidróza |
| | Menej časté | Rôzne kožné vyrážky ² |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Veľmi zriedkavé | Bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, multiformného erytému a toxickej epidermálnej nekrolýzy ² . Exfoliatívne dermatózy, purpura |
| | Neznáme | Reakcia na liek s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) Akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP) Reakcie z precitlivenosti na svetlo |
| Poruchy obličiek a močových ciest | Veľmi zriedkavé | Rôzne formy nefrotoxicity vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho a chronického zlyhania obličiek ⁹ |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Veľmi zriedkavé | Únava a malátnosť |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | Časté | Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy a abnormálne výsledky testov funkcie pečene s paracetamolom. Zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina močoviny v krvi. |
| | Menej časté | Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet trombocytov. |

Opis vybraných nežiaducich reakcií

¹Príklady zahŕňajú agranulocytózu, anémiu, aplastickú anémiu, hemolytickú anémiu, leukopéniu, neutropéniu, pancytopéniu a trombocytopéniu.

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

²Boli hlásené reakcie z precitlivenosti. Môžu zahŕňať a) nešpecifické alergické reakcie a anafylaxiu, b) aktivity dýchacích ciest (napr. astma, zhoršenie astmy, bronchospazmus alebo dyspnoe) alebo c) rôzne kožné reakcie vrátane vyrážok rôzneho typu, pruritu, urtikárie, purpury, angioedému a zriedkavejšie exfoliatívnych a bulóznych dermatóz (vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a multiformného erytému).

³Patogénny mechanizmus liekmi indukovanej aseptické meningitídy nie je úplne objasnený. Dostupné údaje týkajúce sa aseptické meningitídy indukovanej NSAID však poukazujú na reakciu z precitlivenosti (vzhľadom na časovú súvislosť s užívaním lieku a vymiznutie príznakov po vysadení lieku). Je potrebné poznamenať, že počas liečby ibuprofénom pozorovali ojedinelé prípady aseptické meningitídy u pacientov s existujúcimi autoimunitnými poruchami (ako sú systémový *lupus erythematosus* a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) s týmito príznakmi: stuhnutá šija, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia (pozri časť 4.4).

⁴Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

⁵Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálneho charakteru.

⁶Niekedy fatálne, najmä u starších pacientov.

⁷Pozri časť 4.4.

⁸ V prípade predávkovania paracetamolom sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie pečene, zlyhanie pečene, nekróza pečene a poškodenie pečene (pozri časť 4.9).

⁹Najmä pri dlhodobom užívaní sa spája so zvýšenou hladinou močoviny v sére a edémom. Zahŕňa aj papilárnu nekrózu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky 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 tabletám). Požitie 5 g (čo zodpovedá 10 tabletám) alebo viac paracetamolu môže viesť k poškodeniu pečene, ak má pacient jeden alebo viacero z uvedených rizikových faktorov:

- Je dlhodobo liečený karbamazepínom, fenobarbitalom, fenytoínom, primidónom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným alebo inými liekmi, ktoré indukujú pečenevé enzýmy.
- Pravidelne konzumuje alkohol v množstve presahujúcom odporúčané množstvo.
- Je pravdepodobná deplécia glutatiónu, napr. pri poruchách príjmu potravy, cystickej fibróze, infekcii HIV, hladovaní, kachexii.

Príznaky

Medzi príznaky predávkovania paracetamolom počas prvých 24 hodín patria bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po požití, keď sú výsledky testov funkcie pečene abnormálne. Môžu sa vyskytnúť poruchy metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, krvácaniu, hypoglykémii, opuchu mozgu a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrozou, výrazne sa prejavujúce bolesťou bedier, hematúriou a proteinúriou, sa môže vyvinúť aj bez poškodenia obličiek. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

Liečba

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 obmedzené na 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 treba 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 môže použiť do 24 hodín po užití paracetamolu, maximálny ochranný účinok sa však 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 režimom dávkovania. Ak stav nekomplikuje vracanie, perorálne podávanie metionínu môže byť vhodnou alternatívou pre odľahlé oblasti mimo nemocnice.

Pacienti, ktorí trpia závažnou hepatálnou dysfunkciou po 24 hodinách od požitia, majú vyhľadať lekársku pomoc a majú byť liečení v súlade so zavedenými postupmi.

Ibuprofén

U detí môže požitie viac ako 400 mg/kg ibuprofenu vyvolať príznaky. U dospelých je hranica dávky na vyvolanie odpovede menej jasná. Počas pri predávkovaní je 1,5-3 hodiny.

Príznaky

U väčšiny pacientov, ktorí užili klinicky významné množstvo NSAID sa vyvinie len nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Tinitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie sú tiež možné. Pri závažnejšej otrave sa prejavuje toxicita v centrálnom nervovom systéme, prejavujúca sa ako ospalosť, príležitostná excitácia 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 cirkulujúcich faktorov zrážania krvi. Ak je súbežne prítomná dehydratácia, môže dôjsť k akútne zlyhaniu 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 užití potenciálne toxického množstva sa má zvážiť perorálne podanie aktívneho uhlia. V prípade častých alebo dlhotrvajúcich kŕčov sa má intravenózne podať diazepam alebo lorazepam. Na astmu sa majú podať bronchodilatanciá.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analgetiká; Iné analgetiká a antipyretiká, paracetamol, kombinácie s výnimkou psycholeptík.

ATC kód: N02BE51

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu sa líšia miestom a spôsobom účinku. Tieto vzájomne sa dopĺňajúce spôsoby účinku sú synergické, čo vedie k tomu, že liek má silnejšie antinociceptívne a antipyretické vlastnosti ako samotné liečivá.

Ibuprofén je nesteroidné protizápalové liečivo (NSAID), ktoré preukázalo svoju účinnosť v bežných zvieracích experimentálnych modeloch zápalu inhibíciou syntézy prostaglandínov. Prostaglandíny senzibilizujú nociceptívne aferentné nervové zakončenia na mediátory, ako je bradykinín. Ibuprofén preto vyvoláva analgetický účinok prostredníctvom periférnej inhibície izoenzýmu cyklooxygenázy-2 (COX-2) s následným znížením senzibilizácie nociceptívnych nervových zakončení. Ukázalo sa tiež, že ibuprofén inhibuje indukovanú migráciu leukocytov do oblastí zápalu. Ibuprofén má výrazný účinok v mieche, čiastočne vďaka inhibícii COX. Antipyretické účinky ibuprofenu sú spôsobené centrálnou inhibíciou prostaglandínov v hypotalame. Ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu trombocytov. U ľudí ibuprofén znižuje zápalovú bolesť, opuchy a horúčku.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sa podávajú súčasne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že keď sa jednorazové dávky ibuprofenu 400 mg užili v priebehu 8 h pred podaním alebo 30 min po podaní dávky kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu trombocytov. Hoci existuje neistota v súvislosti s extrapoláciou týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 4.5).

Presný mechanizmus účinku paracetamolu ešte stále nie je úplne objasnený, existuje však veľa dôkazov na podporu hypotézy o centrálnom antinociceptívnom účinku. Rôzne biochemické štúdie poukazujú na inhibíciu centrálnej aktivity COX-2. Paracetamol môže tiež stimulovať aktivitu zostupných 5-hydroxytryptamínových (serotonínových) dráh, ktoré inhibujú prenos nociceptívnych signálov v mieche. Dôkazy ukázali, že paracetamol je veľmi slabým inhibítorom periférnych izoenzýmov COX-1 a 2.

Klinická účinnosť ibuprofenu a paracetamolu sa preukázala pri bolesti spojenej s bolesťou hlavy, zubov a dysmenoreou a pri horúčke. Ďalej sa ukázala účinnosť u pacientov s bolesťou a horúčkou spojenou s prechladnutím a chrípkou a pri modelových bolestiach, ako je bolesť hrdla, bolesť svalov 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.

Súhrn klinických údajov po podaní 2 tabliet

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

- Tento liek poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako paracetamol v dávke 1 000 mg ($p < 0,0001$) a ibuprofén v dávke 400 mg ($p < 0,05$), čo je klinicky a štatisticky významné.
- Tento liek má rýchly nástup účinku s „potvrdenou citeľnou úľavou od bolesti“ dosiahnutou v priemere za 18,3 minúty. Nástup účinku bol významne rýchlejší ako v prípade ibuprofenu v dávke 400 mg (23,8 minúty, $p = 0,0015$). „Významná úľava od bolesti“ sa pri tomto lieku dosiahla za medián 44,6 minúty, čo bolo významne rýchlejšie ako pri ibuprofene v dávke 400 mg (70,5 minúty, $p < 0,0001$). Trvanie analgézie bolo v prípade tohto lieku výrazne dlhšie (9,1 hodiny) v porovnaní s paracetamolom v dávke 500 mg (4 hodiny) alebo 1 000 mg (5 hodín).
- Celkové hodnotenie skúšaného lieku účastníkmi štúdie ukázalo vysokú mieru spokojnosti, pričom 93,2 % z nich hodnotilo liek ako „dobrý“, „veľmi dobrý“ alebo „vynikajúci“ pri dosahovaní úľavy od bolesti. Fixná kombinácia liečiv bola významne lepšia ako 1 000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$).

S liekom sa uskutočnila randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná klinická štúdia pri liečbe chronickej bolesti kolena. Štúdia ukázala, že:

- Liek poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako paracetamol v dávke 1 000 mg pri krátkodobej liečbe ($p < 0,01$) aj dlhodobej liečbe ($p < 0,01$).
- Celkové hodnotenie lieku účastníkmi ukázalo vysokú mieru spokojnosti, pričom 60,2 % z nich hodnotilo liek ako „dobrý“ alebo „vynikajúci“ na dlhodobú liečbu bolesti kolena. Liek bol významne lepší ako 1 000 mg paracetamolu ($p < 0,001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ibuprofén

Absorpcia

Ibuprofén sa z gastrointestinálneho traktu dobre vstrebáva. Ibuprofén difunduje do synoviálnej tekutiny. Plazmatické hladiny ibuprofenu z tohto lieku možno zistiť od 5 minút, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 1 – 2 hodín po požití nalačno. Pri užívaní tohto lieku s jedlom boli maximálne hladiny ibuprofenu v plazme nižšie a oneskorené o medián 25 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol ekvivalentný.

Distribúcia

Ibuprofén sa vo veľkej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Ibuprofén difunduje do synoviálnej tekutiny. V obmedzených štúdiách sa ibuprofén objavuje v materskom mlieku vo veľmi nízkych koncentráciách.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Polčas eliminácie je približne 2 hodiny.

U starších pacientov sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetickom profile ibuprofenu.

Paracetamol

Absorpcia

Paracetamol sa ľahko absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Plazmatické hladiny paracetamolu z tohto lieku možno zistiť od 5 minút, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú do 0,5 – 0,67 hodiny po požití nalačno. Pri užívaní tohto lieku s jedlom boli maximálne hladiny paracetamolu v plazme nižšie a oneskorené o medián 55 minút, ale celkový rozsah absorpcie ekvivalentný.

Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je pri zvyčajných terapeutických koncentráciách zanedbateľná, hoci to závisí od dávky.

Biotransformácia

Paracetamol sa metabolizuje v pečeni.

Po predávkovaní paracetamolom sa môže hromadiť minoritný hydroxylovaný metabolit, ktorý sa zvyčajne vo veľmi malých množstvách produkuje zmiešanými funkčnými oxidázami v pečeni a detoxikuje sa konjugáciou s glutatiómom v pečeni a môže spôsobiť poškodenie pečene.

Eliminácia

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

U starších pacientov sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetickom profile paracetamolu.

Biologická dostupnosť a farmakokinetické profily ibuprofenu a paracetamolu užívaných ako tento liek sa nemenia, ak sa užívajú v kombinácii ako jednorazová alebo opakovaná dávka.

Tento liek je vytvorený pomocou technológie, ktorá uvoľňuje súčasne ibuprofén a paracetamol, takže liečivá poskytujú kombinovaný účinok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický bezpečnostný profil ibuprofenu a paracetamolu sa stanovil v pokusoch na zvieratách a u ľudí na základe rozsiahlych klinických skúseností. Konvenčné štúdie využívajúce v súčasnosti uznávané štandardy na hodnotenie toxicity paracetamolu na reprodukciu a vývoj nie sú dostupné. Neexistujú nové predklinické údaje, ktoré by mali význam pre predpisujúceho lekára a ktoré by dopĺňali údaje už uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
mikrokryštalická celulóza
koloidný bezvodý oxid kremičitý
kyselina stearová
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva:

vrúbľovaný kopolymér makrogolu a polyvinylalkoholu

mastenec
perleťový pigment na báze sl'udy
glycerol-monokaprylokaprát
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Panadol Duo 500 mg/200 mg filmom obalené tablety sú balené v PVC/PVdC/Alu blistroch obsahujúcich 10 alebo 20 filmom obalených tabliet alebo vo fľaši z HDPE s LDPE uzáverom obsahujúcej 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Haleon Czech Republic s.r.o.
Hvězdova 1734/2c
140 00 Praha 4 - Nusle
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0090/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2024