

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Panadol Duo 500 mg/200 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 500 mg paracetamolu a 200 mg ibuprofenu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Šedé, oválné potahované tablety (přibližně 19,2 mm na délku a 9,1 mm na šířku).

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Ke krátkodobé symptomatické léčbě mírné až středně silné bolesti, jako je migréna, bolest hlavy, bolest zad, menstruační bolest, bolest zubů, revmatická a svalová bolest, bolest u mírných forem artrózy, k léčbě symptomů spojených s akutním zánětem horních cest dýchacích a chřipkou, k léčbě bolesti v krku a horečky. Tento přípravek je zvláště vhodný k potlačení bolesti, která vyžaduje silnější analgezii, než poskytuje samotný ibuprofen nebo paracetamol.

Panadol Duo je určen pro dospělé starší 18 let.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití.

Nejnižší účinná dávka má být užívána po co nejkratší dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků onemocnění a minimalizaci nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují nebo pokud je nutné tento přípravek užívat déle než 3 dny, má se pacient poradit s lékařem.

##### Dospělí:

Užívá se jedna tableta až třikrát denně. Interval mezi dávkami má být alespoň šest hodin.

Pokud dávka jedné tablety příznaky nezmírní, mohou se užít maximálně dvě tablety až třikrát denně. Jednorázová dávka 2 tablety je určena pouze pro pacienty s tělesnou hmotností 60 kg a více. Interval mezi dávkami má být alespoň šest hodin.

Maximální denní dávka, která nemá být během 24 hodin překročena, je šest tablet (3000 mg paracetamolu, 1200 mg ibuprofenu).

##### Starší pacienti:

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

Starší pacienti mají zvýšené riziko závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je podání NSAID považováno za nezbytné, má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu. Během léčby

NSAID je třeba pacienta pravidelně kontrolovat s ohledem na možnost vzniku gastrointestinálního krvácení.

#### Porucha funkce ledvin/jater

U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin/jater je třeba postupovat opatrně. Dávka má být stanovena individuálně a má být co nejnižší. Tento léčivý přípravek je kontraindikován u pacientů se závažným selháním ledvin/jater (viz bod 4.3).

#### Pediatrická populace:

Přípravek není určen pro použití u dětí a dospívajících do 18 let.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Panadol Duo se zapíjí sklenicí vody.

Pacienti mají užívat přípravek Panadol Duo s jídlem kvůli minimalizaci nežádoucích účinků.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné použití s jinými přípravky obsahujícími paracetamol (viz bod 4.5).
- Pacienti s anamnézou hypersenzitivních reakcí (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo kopřivka) spojených s užitím kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léků (NSAID).
- Pacienti s aktivním nebo anamnesticky rekurentním peptickým vředem/hemoragií (dvě nebo více samostatných epizod prokázané ulcerace nebo krvácení).
- Pacienti s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo perforace ve vztahu k předchozí léčbě NSAID (viz bod 4.4).
- Pacienti s poruchami koagulace.
- Pacienti se závažným selháním jater, závažným selháním ledvin nebo závažným srdečním selháním (NYHA třída IV) (viz bod 4.4).
- Současné použití s jinými přípravky obsahujícími NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávek kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně (viz bod 4.5).
- Poslední trimestr těhotenství (viz bod 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Paracetamol:

Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů s alkoholickým poškozením jater bez známek cirhózy. V případě předávkování musí pacient vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, i když se cítí dobře, protože existuje riziko opožděného závažného poškození jater (viz bod 4.9).

Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem se doporučuje opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (HAGMA), zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, sepsí, podvýživou a jinými zdroji nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), jakož i u pacientů užívajících maximální denní dávky paracetamolu. Doporučuje se pečlivé sledování, včetně měření 5-oxoprolinu v moči.

#### Ibuprofen:

Nežádoucí účinky lze minimalizovat použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nezbytnou ke zmírnění příznaků onemocnění (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární poruchy níže) a tím, že pacienti budou dávku užívat s jídlem (viz bod 4.2).

#### Starší pacienti:

U starších pacientů je zvýšená frekvence nežádoucích účinků po užití NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, které mohou být fatální (viz bod 4.2).

U pacientů s určitými zdravotními stavy je nutná opatrnost:

- **Respirační onemocnění:**  
U pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s jejich anamnézou bylo hlášeno, že NSAID mohou vyvolat bronchospasmus.
- **SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně:**  
U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a smíšeným onemocněním pojivové tkáně může být zvýšené riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8).
- **Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky**  
U pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo mírným až středně těžkým městnavým srdečním selháním je nutné odpovídající sledování a lékařský dohled, protože v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin, hypertenze a edémy.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie celkově nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např.  $\leq 1\ 200$  mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2 400 mg/den). Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/den).

- **Kardiovaskulární, renální a hepatální poruchy:**  
Podávání NSAID může způsobit na dávce závislé snížení tvorby prostaglandinů a urychlit selhání ledvin. Pacienti s největším rizikem této reakce jsou pacienti s poruchou funkce ledvin, srdečními poruchami a dysfunkcí jater, pacienti užívající diuretika a starší pacienti. U těchto pacientů je třeba sledovat funkci ledvin. U pacientů, u kterých došlo k závažnému selhání ledvin, má být léčba zastavena (viz bod 4.3).  
U pacientů se známkami zhoršení jaterních funkcí se doporučuje snížení dávky. U pacientů, u kterých se rozvine závažné selhání jater, má být léčba zastavena (viz bod 4.3).

- **Gastrointestinální účinky:**  
Pacientům s gastrointestinálním onemocněním v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba) mají být NSAID podávána s opatrností, protože může dojít ke zhoršení těchto stavů (viz bod 4.8).

Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoliv během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich i bez předchozí anamnézy závažných GI příhod.

Riziko krvácení, ulcerace nebo perforace GI traktu stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s peptickým vředem v anamnéze, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3.), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů vyžadujících současně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčivých přípravků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), má být zváženo současné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, zejména pokud jsou starší, musí hlásit jakékoli neobvyklé břišní příznaky (zejména krvácení do GI traktu), především v počátečních stádiích léčby.

U pacientů užívajících konkomitantní léčbu jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia, např. warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5), je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, protože tato léčba může zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení.

Pokud se u pacientů léčených ibuprofenem objeví GI vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

- Dermatologické účinky:

- Závažné kožní reakce

V souvislosti s užíváním NSAID byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální. Tyto reakce zahrnovaly exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8). Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na začátku terapie, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP). Tento přípravek musí být vysazen při prvním výskytu symptomů závažných kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoliv jiná známka hypersenzitivity.

- Zhoršená fertilita u žen:

Viz bod 4.6.

- Maskování symptomů základního infekčního onemocnění:

Přípravek Panadol Duo může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby, a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Pokud se přípravek Panadol Duo podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže symptomy onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Panadol Duo obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

Tento léčivý přípravek (vzhledem k obsahu paracetamolu/ibuprofenu) je kontraindikován v kombinaci s:

- Jinými přípravky obsahujícími paracetamol – zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).
- Kyselinou acetylsalicylovou při dávkách nad 75 mg denně a jinými NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Tento léčivý přípravek vzhledem k obsahu paracetamolu má být používán s opatrností v kombinaci s:

- Cholestyraminem: Rychlost absorpce paracetamolu je snížena cholestyraminem. Proto se cholestyramin má užívat s odstupem minimálně jedné hodiny, pokud je vyžadována maximální analgezie.
- Metoklopramidem a domperidonem: Metoklopramid a domperidon zvyšují absorpci paracetamolu. Současnému použití však není třeba se vyhýbat.
- Warfarinem: Antikoagulační účinek warfarinu a dalších kumarinů může být zvýšen při dlouhodobém pravidelném používání paracetamolu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení; příležitostné dávky nemají významný účinek.
- Flukloxacilinem: Při současném podávání paracetamolu s flukloxacilinem je třeba dbát zvýšené opatrnosti, protože současné používání bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

Tento léčivý přípravek vzhledem k obsahu ibuprofenu má být používán s opatrností v kombinaci s:

- Kyselinou acetylsalicylovou (při dávkách pod 75 mg denně): preklinické údaje naznačují, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 5.1).
- Antikoagulancií: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin (viz bod 4.4).
- Antihypertenzivy (ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretiky: NSAID mohou snižovat účinky těchto léků. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin) může současné užívání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Tyto interakce mají být brány v úvahu při podávání NSAID pacientům, kteří současně užívají ACE inhibitory nebo antagonisty angiotenzinu II. Tyto kombinace mají být proto podávány s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti musí být poučeni, aby pili dostatečné množství tekutin, a je třeba zvážit pravidelné sledování parametrů funkce ledvin bezprostředně po zahájení kombinované terapie. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.
- Antiagregancií a selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Srdečními glykosidy: NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat GFR a zvyšovat hladiny glykosidu v plazmě.
- Cyklosporinem: Zvýšené riziko nefrotoxicity.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Lithiem: Snížená eliminace lithia.
- Methotrexátem: Snížená eliminace methotrexátu.
- Mifepristonem: NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou snižovat jeho účinek.
- Chinolonovými antibiotiky: Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko záchvatů spojených s používáním chinolonových antibiotik. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku křečí.
- Takrolimem: Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávány současně s takrolimem.
- Zidovudinem: Zvýšené riziko hematologické toxicity vyvolané NSAID při současném podávání se zidovudinem. U HIV (+) hemofiliků, kteří jsou současně léčeni zidovudinem a ibuprofenem, existuje zvýšené riziko hemartrózy a hematomu.
- Jinými přípravky obsahujícími ibuprofen - riziko předávkování.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

S použitím tohoto přípravku u žen během těhotenství nejsou žádné zkušenosti. Vzhledem k přítomnosti ibuprofenu je tento přípravek kontraindikován během posledního trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 5.3).

##### **Paracetamol**

Velké množství údajů o těhotných ženách nenaznačuje ani malformační, ani fetoneonatalní toxicitu. Epidemiologické studie vývoje nervového systému u dětí vystavených paracetamolu in utero ukazují neprůkazné výsledky. Pokud je to klinicky nutné, lze paracetamol užívat během těhotenství, měl by se však užívat v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu a s nejnižší možnou frekvencí..

##### **Ibuprofen**

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryofetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií poukazují na zvýšené riziko potratu a malformací srdce a gastroschízy po užívání inhibitoru syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Předpokládá se, že riziko se zvyšuje s dávkou a délkou léčby. U zvířat se prokázalo, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke

zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryofetální letalitě. U zvířat, kterým byl podáván inhibitor syntézy prostaglandinů během organogenetického období, byly navíc hlášeny zvýšené incidence různých malformací včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání ibuprofenu způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů se ibuprofen nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud ibuprofen užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávky a léčba má být co nejkratší.

Při podávání ibuprofenu po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnia a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnia nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání ibuprofenu ukončeno.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

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

matku a plod na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách;
- inhibici děložních kontrakcí, což vede k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Z tohoto důvodu je ibuprofen kontraindikován během třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 5.3).

Přípravek Panadol Duo se proto pokud možno nemá užívat během prvních šesti měsíců těhotenství a během posledních tří měsíců těhotenství je jeho použití kontraindikováno (viz bod 4.3).

#### Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity mohou přestupovat ve velmi malém množství (0,0008 % maternální dávky) do mateřského mléka. Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence.

Paracetamol se vylučuje do mateřského mléka, ale ne v klinicky významném množství. Dostupné publikované údaje nekontraindikují kojení.

Při krátkodobé léčbě doporučenou dávkou tohoto přípravku není proto nutné přerušit kojení.

#### Fertilita

Existují důkazy, že léčiva inhibující cyklooxygenázu/syntézu prostaglandinů mohou způsobit poruchu ženské plodnosti ovlivněním ovulace, a nedoporučují se ženám, které se pokoušejí otěhotnět. Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření na neplodnost, je třeba zvážit vysazení přípravku.

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

Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako je závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti pozorují tyto účinky, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Klinické studie s tímto přípravkem neprokázaly žádné jiné nežádoucí účinky kromě těch prokázaných pro samotný ibuprofen nebo paracetamol.

V následujícím tabulkovém přehledu jsou uvedeny nežádoucí účinky z farmakovigilančních údajů vycházejících ze zkušeností u pacientů užívajících samotný ibuprofen nebo samotný paracetamol při krátkodobém a dlouhodobém užívání.

Nežádoucí účinky, které byly spojeny se samotným ibuprofenem nebo paracetamolem, jsou uvedeny níže v tabulce podle třídy orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinky</b>
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Hematopoetické poruchy <sup>1</sup>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita s kopřivkou a svěděním <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat otok obličeje, jazyka a hrdla, dušnost, tachykardii, hypotenzi (anafylaxe, angioedém nebo těžký šok) <sup>2</sup>
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné	Zmatenost, deprese a halucinace
Poruchy nervového systému	Méně časté	Bolest hlavy a závrať
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida <sup>3</sup> , parestezie, optická neuritida a somnolence
Poruchy oka	Velmi vzácné	Poruchy zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Tinnitus a vertigo
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	Srdeční selhání a edém <sup>4</sup>
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Hypertenze <sup>4</sup>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	Reaktivita respiračního traktu včetně: astmatu, exacerbace astmatu, bronchospasmu a dyspnoe <sup>2</sup>
Gastrointestinální poruchy	Časté	Bolest břicha, zvracení, průjem, nauzea, dyspepsie a abdominální dyskomfort <sup>5</sup>
	Méně časté	Peptický vřed, gastrointestinální perforace nebo gastrointestinální krvácení, meléna, hemateméza <sup>6</sup> , vředy v ústech, exacerbace kolitidy a Crohnovy choroby <sup>7</sup> , gastritida, pankreatitida, plynatost a zácpa
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Abnormální jaterní funkce, hepatitida a žloutenka <sup>8</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhydróza
	Méně časté	Různé kožní vyrážky <sup>2</sup>
	Velmi vzácné	Bulózní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu, erythema multiforme a toxické epidermální nekrolýzy <sup>2</sup> . Exfoliativní dermatitida, purpura
	Není známo	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom) Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Fotosenzitivita
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Různé formy nefrotoxicity včetně intersticiální nefritidy, nefrotického

		syndromu a akutního a chronického selhání ledvin <sup>9</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné	Únava a malátnost
Vyšetření	Časté	Zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza a abnormální hodnoty jaterních testů po podání paracetamolu. Zvýšené hladiny kreatininu v krvi, zvýšená močovina v krvi.
	Méně časté	Zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi, snížená hladina hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků:

<sup>1</sup>Příklady zahrnují agranulocytózu, anemii, aplastickou anemii, hemolytickou anemii, leukopenii, neutropenii, pancytopenii a trombocytopenii.

Prvními příznaky jsou horečka, bolest v krku, povrchové vřidky v ústech, chřipkové příznaky, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.

<sup>2</sup>Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Mohou zahrnovat a) nespecifické alergické reakce a anafylaxi, b) aktivitu v respiračním traktu, např. astma, zhoršení astmatu, bronchospasmus nebo dušnost, nebo c) různé kožní reakce, včetně vyrážek různých typů, pruritu, kopřivky, purpury, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatóz (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a erythema multiforme).

<sup>3</sup>Mechanismus patogeneze léky indukované aseptické meningitidy není úplně znám. Dostupné údaje týkající se aseptické meningitidy indukované NSAID však poukazují na hypersenzitivní reakci (vzhledem k časové souvislosti s užitím léku a vymizením příznaků po jeho vysazení). Během léčby ibuprofenem byly u pacientů s autoimunními onemocněními (lupus erythematosus, smíšené onemocnění pojivové tkáně) v ojedinělých případech pozorovány symptomy aseptické meningitidy jako ztuhlá šíje, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka nebo dezorientace (viz bod 4.4).

<sup>4</sup>Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2 400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).

<sup>5</sup>Pozorované nežádoucí účinky jsou nejčastěji gastrointestinální povahy.

<sup>6</sup>Někdy fatální, především u starších pacientů.

<sup>7</sup>Viz bod 4.4.

<sup>8</sup>Při předávkování paracetamolem může nastat akutní selhání jater, selhání jater, hepatická nekróza a poškození jater (viz bod 4.9).

<sup>9</sup>Především při dlouhodobém užívání, ve spojení se zvýšenou hladinou močoviny v séru a edémem. Zahrnuje také papilární nekrózu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky



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

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48  
100 41 Praha 10  
Webové stránky: [nezadouciucinky.sukl.cz](http://nezadouciucinky.sukl.cz)

## 4.9 Předávkování

### Paracetamol

Poškození jater je možné u dospělých, kteří užili 10 g (odpovídá 20 tabletám) nebo více paracetamolu. Požití 5 g (odpovídá 10 tabletám) nebo více paracetamolu může vést k poškození jater, pokud pacient vykazuje jeden nebo více rizikových faktorů uvedených níže:

- Dlouhodobá léčba karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou nebo jinými léky, které indukují jaterní enzymy.
- Pravidelná konzumace alkoholu nad doporučená množství.
- Pravděpodobnost deplece glutathionu, např. poruchy příjmu potravy, cystická fibróza, infekce HIV, hladovění, kachexie.

### Příznaky

Mezi příznaky předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin patří bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití, kdy se projeví abnormální hodnoty jaterních testů. Mohou se vyskytnout abnormality metabolismu glukózy a metabolická acidóza. Při těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, krvácení, hypoglykémii, mozkovému edému a úmrtí. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou, jehož výrazným příznakem jsou bolesti v oblasti beder, hematurie a proteinurie, se může vyvinout i bez poškození jater. Byly hlášeny srdeční arytmie a pankreatitida.

### Léčba předávkování

Při předávkování paracetamolem je nutná okamžitá léčba. Navzdory nedostatku signifikantních časných symptomů pacienti mají být neprodleně převezeni do nemocnice k okamžitému lékařskému ošetření. Příznaky mohou být omezeny na nauzeu nebo zvracení a nemusí odrážet závažnost předávkování nebo riziko poškození orgánů. Léčba má být aplikována v souladu se zavedenými léčebnými postupy.

Do 1 hodiny po předávkování se má zvážit léčba aktivním uhlím. Plazmatická koncentrace paracetamolu má být měřena 4 hodiny po požití nebo později (dřívější údaje o koncentraci jsou nespolehlivé).

Léčba N-acetylcysteinem však může být použita až 24 hodin po požití paracetamolu; maximální ochranný účinek je dosažen až 8 hodin po požití. Účinnost antidota po této době prudce klesá.

V případě potřeby má být pacientovi podán intravenózní N-acetylcystein v souladu se stanoveným dávkovacím schématem. Pokud pacient nezvrací, může být perorální metionin vhodnou alternativou pro oblasti daleko od nejbližší nemocnice.

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

### **Ibuprofen**

U dětí může požití více než 400 mg/kg ibuprofenu způsobit příznaky předávkování. U dospělých je odpověď na dávku méně jasná.

Poločas předávkování je 1,5 – 3 hodiny.

### Příznaky

U většiny pacientů, kteří užili klinicky významná množství NSAID, se vyvine pouze nauzea, zvracení, bolest v epigastriu nebo zřídka průjem. Dalšími možnými příznaky jsou tinnitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení. Při závažnější otravě je pozorována toxicita centrálního nervového systému, která se projevuje jako ospalost, příležitostně excitace a dezorientace nebo kóma. U pacientů se někdy objeví křeče. Při závažné otravě může vzniknout metabolická acidóza a prodloužení protrombinového

času/INR, pravděpodobně vlivem účinku na aktivitu koagulačních faktorů. Pokud dojde k dehydrataci, může nastat akutní selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu.

#### Léčba předávkování

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a sledování srdečních a vitálních funkcí, dokud se nestabilizují. Zvažte perorální podání aktivního uhlí, pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství. V případě častých nebo dlouhodobých křečí má být podán intravenózní diazepam nebo lorazepam. V případě astmatu se podávají bronchodilatancia.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Analgetika; jiná analgetika a antipyretika; paracetamol, kombinace kromě psycholeptik.

ATC kód: N02BE51

#### Mechanismus účinku

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

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), jehož účinnost inhibice syntézy prostaglandinů byla potvrzena na konvenčních zvířecích zánětlivých modelech. Prostaglandiny zvyšují senzitivitu nociceptivních aferentních nervových zakončení na mediátory, jako je bradykinin. Analgetický účinek ibuprofenu je způsoben periferní inhibicí izoenzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2) s následným snížením citlivosti nociceptivních nervových zakončení. Ibuprofen také inhibuje migraci leukocytů do míst zánětu. Ibuprofen má významný účinek na míchu, částečně díky své schopnosti inhibovat aktivitu COX. Antipyretický účinek ibuprofenu je způsoben centrální inhibicí syntézy prostaglandinů v hypotalamu. Ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů. U lidí ibuprofen snižuje bolest způsobenou zánětem, otoky a horečku.

Preklinické údaje poukazují na to, že ibuprofen při současném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat účinek její vliv na agregaci krevních destiček. Některé farmakodynamické studie ukazují, že pokud byla užitá jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci krevních destiček. Ačkoli panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasném užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

Přesný mechanismus účinku paracetamolu není dosud zcela objasněn, existují však důkazy, které podporují hypotézu jeho centrálního antinociceptivního účinku. Výsledky různých biochemických testů ukazují na inhibici centrální aktivity enzymu COX-2. Paracetamol může také stimulovat aktivitu sestupných 5-hydroxytryptaminových (serotoninových) drah, které inhibují přenos nociceptivního signálu v míše. Studie prokázaly, že paracetamol je velmi slabým inhibitorem periferních izoenzymů COX-1 a COX-2.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost ibuprofenu a paracetamolu byla prokázána u bolesti typu bolest hlavy, bolest zubů a v případě dysmenorey a horečky; dále byla prokázána účinnost u pacientů s bolestí a horečkou spojenou s nachlazením a chřipkou a u druhů bolesti, jako je bolest v krku, bolest svalů nebo poškození měkkých tkání a bolest zad.

Tento léčivý přípravek je zvláště vhodný k léčbě bolesti, která vyžaduje silnější úlevu od bolesti než 400 mg ibuprofenu nebo 1000 mg paracetamolu použitého samostatně, nebo jako analgetikum přinášející úlevu od bolesti rychleji než ibuprofen.

### **Souhrn klinických údajů po podání 2 tablet**

Byly realizovány randomizované, dvojitě zaslepené a placebem kontrolované studie této léčivé kombinace s využitím modelu akutní pooperační bolesti zubů. Tyto studie prokázaly, že:

- Tento léčivý přípravek poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) a ibuprofen 400 mg ( $p < 0,05$ ), což je klinicky a statisticky signifikantní.
- Tento léčivý přípravek má rychlý nástup účinku s „potvrzeným analgetickým efektem“, jehož bylo dosaženo průměrně po 18,3 minutách. Nástup účinku byl statisticky významně rychlejší než v případě ibuprofenu 400 mg (23,8 minut,  $p = 0,0015$ ). „Silnějšího analgetického účinku“ tohoto přípravku bylo dosaženo průměrně do 44,6 minut, což je významně dříve než v případě ibuprofenu 400 mg (70,5 minut,  $p < 0,0001$ ).
- Doba trvání analgetického účinku zkoušeného léčivého přípravku byla výrazně delší (9,1 hodin) ve srovnání s paracetamolem 500 mg (4 hodiny) nebo 1000 mg (5 hodin).
- Celkové hodnocení zkoušeného léčivého přípravku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti, kde 93,2 % hodnotilo přípravek jako „dobrý“, „velmi dobrý“ nebo „vynikající“ v dosažení úlevy od bolesti. Přípravek s fixní kombinací byl signifikantně lepší než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Dále byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená kontrolovaná studie léčivého přípravku použitého k léčbě chronické bolesti kolen. Tato studie prokázala, že:

- Tento léčivý přípravek poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg při krátkodobé léčbě ( $p < 0,01$ ) a dlouhodobé léčbě ( $p < 0,01$ ).
- Celkové hodnocení zkoušeného léčivého přípravku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti, kde 60,2 % hodnotilo přípravek jako „dobrý“ nebo „vynikající“ v dosažení úlevy od bolesti kolen při dlouhodobé léčbě. Přípravek byl signifikantně lepší než paracetamol 1000 mg ( $p < 0,001$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### **Ibuprofen**

#### Absorpce

Ibuprofen se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu. Plazmatické hladiny ibuprofenu obsaženého v tomto přípravku se detekují od 5 minut s maximálními plazmatickými koncentracemi dosaženými během 1–2 hodin po požití na lačno. Když byl tento přípravek užíván s jídlem, maximální koncentrace ibuprofenu v plazmě byly nižší a zpožděny o medián 25 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

#### Distribuce

Ibuprofen se silně váže na plazmatické proteiny. Ibuprofen difunduje do synoviální tekutiny. V omezeném počtu studií byla zjištěna přítomnost velmi nízkých koncentrací ibuprofenu v mateřském mléce.

#### Biotransformace

Ibuprofen je metabolizován v játrech na dva hlavní metabolity s primárním vylučováním ledvinami, buď v původní formě, nebo ve formě hlavních konjugátů, spolu se zanedbatelným množstvím nezměněného ibuprofenu.

#### Eliminace

Vylučování ledvinami je rychlé a úplné. Poločas eliminace je asi 2 hodiny.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ibuprofenu.

## **Paracetamol**

### Absorpce

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. Plazmatické hladiny paracetamolu obsaženého v tomto přípravku se detekují po 5 minutách, přičemž maximální plazmatické koncentrace se objevují 0,5 až 0,67 hodin po požití na lačno. Když byl tento přípravek užíván s jídlem, maximální hladiny paracetamolu v plazmě byly nižší a zpožděny o medián 55 minut, ale celkový rozsah absorpce byl ekvivalentní.

### Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce.

### Biotransformace

Paracetamol je metabolizován v játrech.

Minoritní hydroxylovaný metabolit, který je obvykle produkován ve velmi malých množstvích oxidázami se smíšenou funkcí v játrech a detoxikován konjugací s jaterním glutathionem, se může po předávkování paracetamolem hromadit a způsobit poškození jater.

### Eliminace

Paracetamol je vylučován močí hlavně ve formě glukuronidových a sulfátových konjugátů, přibližně 10 % pak ve formě glutathionových konjugátů. Méně než 5 % se vylučuje jako nezměněný paracetamol. Eliminační poločas je přibližně 3 hodiny.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu paracetamolu.

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

Tento léčivý přípravek je vyroben pomocí technologie, která současně uvolňuje ibuprofen i paracetamol, takže léčivé látky poskytují kombinovaný účinek.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxikologický bezpečnostní profil ibuprofenu a paracetamolu byl stanoven při pokusech na zvířatech a na lidech na základě rozsáhlých klinických zkušeností. Konvenční studie využívající aktuálně uznávané standardy pro hodnocení toxicity paracetamolu pro reprodukci a vývoj nejsou k dispozici. Neexistují žádná nová předklinická data, relevantní pro předepisujícího lékaře, které doplňují údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

sodná sůl kroskarmelózy  
hyprolóza  
mikrokrytalická celulóza  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
kyselina stearová  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

roubovaný kopolymer makroglu a polyvinylalkoholu  
mastek  
slídový pigment s oxidem titaničitým  
glycerol-monooktanodekanoát  
polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E 171)  
černý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Panadol Duo 500 mg/200 mg potahované tablety je dodáván v Al/PVC/PVDC blistrech obsahujících 10 nebo 20 potahovaných tablet nebo v HDPE lahvičce s LDPE uzávěrem obsahující 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Reg. č.: 07/346/23-C

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

Datum první registrace: 4. 6. 2024

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 7. 2024