

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nurofen Ultima, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Białe do prawie białego, owalne tabletki pokryte perlową powłoką z wytłoczonym znakiem identyfikacyjnym helisy o wymiarach około 8 mm x 19 mm x 7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosowany do krótkotrwałego leczenia objawowego bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego związanego z migreną, bólu głowy, bólu pleców, bólu menstruacyjnego, bólu zębów, bólu mięśni, bólu związanego z przeziębieniem oraz grypą, a także bólu gardła. Ten produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do leczenia bólu, którego nie można złagodzić samym ibuprofenem lub paracetamolem.

Ten produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tylko do krótkotrwałego stosowania (nie dłużej niż przez 3 dni).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4). Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się, lub gdy konieczne jest stosowanie produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 3 dni.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie jest zalecany do stosowania dłużej niż przez 3 dni.

Dorośli: jedna tabletki przyjmowana do 3 razy na dobę popijana wodą. Należy zachować co najmniej 6 godzinną przerwę między kolejnymi dawkami.

Jeśli po przyjęciu jednej tabletki objawy nie ustępują, można przyjąć maksymalnie dwie tabletki do trzech razy na dobę. Należy zachować co najmniej 6 godzinną przerwę między kolejnymi dawkami.

Nie należy przyjmować więcej niż sześć tabletek (1200 mg ibuprofenu, 3000 mg paracetamolu) w ciągu 24 godzin.

Aby zminimalizować działania niepożądane, należy przyjmować ten produkt leczniczy wraz z posiłkiem.

Osoby w podeszłym wieku: Nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na poważne konsekwencje działań niepożądanych. Jeśli istnieje konieczność podania leku z grupy NLPZ, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do złagodzenia objawów. W trakcie leczenia lekami z grupy NLPZ, należy regularnie monitorować stan pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się, aby podczas podawania paracetamolu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zmniejszyć dawkę paracetamolu i wydłużyć minimalny odstęp między każdym podaniem do co najmniej 6 godzin, chyba że lekarz zaleci inaczej. Patrz tabela poniżej:

Współczynnik filtracji kłębuszkowej	Dawka
10-50 mL/minutę	500 mg co 6 godzin
<10 mL/minutę	500 mg co 8 godzin

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta, dawkę paracetamolu należy zmniejszyć lub wydłużyć odstęp między dawkami. Dawka dobową paracetamolu nie powinna przekraczać 2 g na dobę, chyba że zaleci to lekarz.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Aby zminimalizować działania niepożądane, należy przyjmować ten produkt leczniczy wraz z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany przy:

- nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- przy jednoczesnym stosowaniu z innymi produktami zawierającymi paracetamol ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
- u pacjentów z reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka) związanymi z przyjęciem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- u pacjentów z czynną lub nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy/krwawieniem (dwa lub więcej odrębnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- u pacjentów z czynnym lub występującym w wywiadzie owrzodzeniem, perforacją lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, włączając w to przypadki związane z przyjęciem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).
- u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).
- w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz kwasem acetylosalicylowym w dawkach większych niż 75 mg na dobę - zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
- w trzecim trymestrze ciąży w związku z ryzykiem przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu z możliwym nadciśnieniem płucnym (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie jest zalecany do stosowania przez dłużej niż 3 dni.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Jeśli objawy nie ustępują, należy skonsultować się z lekarzem.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Paracetamol:

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ryzyko związane z przedawkowaniem paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową niewydolnością wątroby bez objawów marskości. Nie stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol. W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia opóźnionego poważnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenia czynności nerek, posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. alkoholizm w fazie przewlekłej), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Paracetamol należy podawać ostrożnie w następujących okolicznościach (patrz punkt 4.2, jeśli dotyczy):

- niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- niedokrwistość hemolityczna,
- niedobór glutationu,
- odwodnienie,
- osoby starsze.

U pacjentów przyjmujących paracetamol w dawkach mieszczących się w zakresie terapeutycznym zgłaszano przypadki hepatotoksyczności wywołanej paracetamolem, w tym przypadki śmiertelne. Przypadki te zgłaszano u pacjentów z jednym lub większą liczbą czynników ryzyka hepatotoksyczności, w tym małą masą ciała (<50 kg), zaburzeniami czynności nerek i wątroby, przewlekłym alkoholizmem, jednoczesnym przyjmowaniem leków hepatotoksycznych oraz ostrym i przewlekłym niedożywieniem (niskie rezerwy glutationu w wątrobie). Paracetamol należy podawać ostrożnie pacjentom z tymi czynnikami ryzyka. Należy także zachować ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami indukującymi enzymy wątrobowe oraz w stanach, które mogą predysponować do niedoboru glutationu (patrz punkty 4.2 i 4.9). Dawki paracetamolu należy sprawdzać w odpowiednich klinicznie odstępach czasu, a pacjentów należy monitorować pod kątem pojawienia się nowych czynników ryzyka hepatotoksyczności, które mogą wymagać dostosowania dawkowania.

Ibuprofen

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do zwalczenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego oraz zaburzenia układu krążenia poniżej) oraz przyjmować produkt leczniczy wraz z jedzeniem (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, szczególnie krwawienia i perforacja przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z pewnymi chorobami:

Zaburzenia oddychania:

U pacjentów z czynną lub występującą w wywiadzie astmą oskrzelową odnotowano przypadki skurczu oskrzeli po podaniu leków z grupy NLPZ.

SLE i mieszane zaburzenia tkanki łącznej:

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) lub mieszanymi chorobami tkanki łącznej istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego:

Nurofen Ultima może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Nurofen Ultima podawany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Wpływ na układ krążenia i naczyniowo-mózgowy:

Właściwa kontrola i konsultacja lekarska są konieczne w przypadku pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, nadciśnienia tętniczego i obrzęków w związku z leczeniem NLPZ.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w wysokiej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). Ogólnie, badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w niskich dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasa NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w wysokich dawkach (2400 mg na dobę).

Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych produktami zawierającymi ibuprofen takimi jak Nurofen Ultima. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Zaburzenia czynności układu krążenia, nerek i wątroby:

Podanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zależnego od dawki hamowania syntezy prostaglandyn oraz przyspieszać wystąpienie niewydolności nerek. Ryzyko wystąpienia powyższych reakcji jest największe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, serca, wątroby, u osób przyjmujących leki moczopędne oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy monitorować czynność nerek. Leczenie należy przerwać u tych pacjentów, u których rozwinie się ciężka niewydolność nerek (patrz punkt 4.3).

Zmniejszenie dawki jest zalecane u pacjentów wykazujących objawy pogorszenia czynności wątroby. Leczenie należy przerwać u tych pacjentów, u których rozwinię się ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.3).

Wpływ na układ pokarmowy:

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna), ponieważ stany te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

Krwawienie, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, mogące zakończyć się zgonem, były zgłaszane po zastosowaniu wszystkich leków z grupy NLPZ w każdym momencie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich, lub z ciężkimi zdarzeniami żołądkowo-jelitowymi w wywiadzie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko dotyczące układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

Pacjentom, u których wystąpiło działanie toksyczne w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza osobom w podeszłym wieku, zaleca się zgłaszanie wszelkich niepokojących objawów brzusznych (szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowych etapach leczenia.

Ostrożność powinna być zalecana u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zwiększające ryzyko owrzodzeń lub krwawień, takie jak doustne kortykosteroidy, antykoagulanty takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub inhibitory agregacji płytek krwi takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących produkty zawierające ibuprofen, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy zaprzestać leczenia.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), zespół DRESS (polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, były zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen (patrz punkt 4.8). Większość tych realizacji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca.

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych w związku ze stosowaniem produktów zawierających paracetamol, takich jak Nurofen Ultima.

Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić produkt Nurofen Ultima i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do przypadku).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy nie powinien być przyjmowany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, salicylany lub z jakimkolwiek innymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), chyba że lekarz zaleci inaczej.

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe produkty lecznicze zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania w połączeniu z innymi produktami zawierającymi paracetamol ze względu zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu jednocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne przyjmowanie tych leków było związane z występowaniem kwasicy metabolicznej ze zwiększoną luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające ibuprofen oraz leki z grupy NLPZ) jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z:

Kwasem acetylosalicylowym, chyba że lekarz zalecił stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (nie większej niż 75 mg na dobę), gdyż może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Dane kliniczne wskazują, że ibuprofen może kompetencyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, jeśli leki podawane są jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do danych klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające paracetamol) powinien być stosowany z ostrożnością jednocześnie z:

- cholestyraminą: cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. W związku z tym, jeśli konieczne jest maksymalne zniesienie bólu nie należy przyjmować cholestyraminy w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego.
- metoklopramidem i domperydonem: metoklopramid i domperydon zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu. Jednakże nie trzeba unikać jednoczesnego zastosowania tych leków.
- warfaryną: po długotrwałym, regularnym przyjmowaniu paracetamol może zwiększać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych leków z grupy kumaryn, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień; dawki przyjmowanie sporadycznie nie mają na to istotnego wpływu.

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające ibuprofen oraz leki z grupy NLPZ) powinien być stosowany z ostrożnością z:

Lekami przeciwzakrzepowymi: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).

Lekami przeciwnadciśnieniowymi (inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II) oraz lekami moczopędnymi: leki z grupy NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ewentualną ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. Interakcje te należy rozważyć u pacjentów przyjmujących koksylb jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II. Dlatego takie połączenie leków należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć

monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie prowadzić monitorowanie okresowe. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności leków z grupy NLPZ.

Lekami przeciwpłytkowymi i selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Glikozydami nasercowymi: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko niewydolności serca, zmniejszać wartość współczynnika GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.

Cyklosporyną: zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego.

Kortykosteroidami: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Litem: zmniejszone wydalenie litu.

Metotreksatem: zmniejszone wydalenie metotreksatu.

Mifeprystonem: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż działanie mifeprystonu może ulec zmniejszeniu

Antybiotyki z grupy chinolonów: dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.

Takrolimusem: prawdopodobnie zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusu

Zydowudyną: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego podania zydowudyny i leków z grupy NLPZ. Istnieją dane dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia do stawu i powstawania krwaków u HIV (+) pacjentów z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczenia w stosowaniu tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży.

Paracetamol

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że produkt leczniczy nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu w łonie matki są niejednoznaczne.

Ibuprofen

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać niekorzystnie na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i przewodu pokarmowego u płodu podczas stosowania inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego było zwiększone z mniej niż 1%, do około 1,5%. Wydaje się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn powoduje utratę ciąży w trakcie fazy przedimplantacyjnej oraz poimplantacyjnej zarodka oraz śmiertelność zarodkowo-płodową. Ponadto, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy u zwierząt wiązało się ze zwiększoną częstością występowania różnych wad rozwojowych, z wadami układu krążenia włącznie.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzenia czynności nerek płodu. Stan ten może wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalny po odstawieniu produktu leczniczego. Ponadto stwierdzano zwężenie przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze. W większości przypadków objawy ustąpiły po zaprzestaniu leczenia. Z tego względu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ibuprofenu, jeśli nie jest to jednoznacznie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub w trakcie pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy, a dawka jak najmniejsza. W przypadku stosowania ibuprofenu przez kilka dni po rozpoczęciu 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie pacjentki przed porodem pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy przerwać stosowanie ibuprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na płód, wywołując:

- toksyczność sercowo-płucną (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

w przypadku matki i noworodka, pod koniec ciąży:

- możliwe jest wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwapagregacyjne, mogące wystąpić nawet podczas stosowania bardzo małych dawek.
- hamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnionym lub wydłużonym porodem.

W związku z tym, ibuprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3 i 5.3).

W związku z powyższym, jeśli to możliwe, należy unikać stosowania tego produktu leczniczego w pierwszych 6 miesiącach ciąży a także ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w ostatnich 3 miesiącach ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych ilościach (0,0008% dawki stosowanej u matki) do mleka matki. Nie są znane żadne szkodliwe skutki dla niemowląt.

Paracetamol jest wydzielany do mleka matki, ale nie w ilości istotnej klinicznie. Dostępne opublikowane dane nie stanowią przeciwwskazania do karmienia piersią.

Dlatego nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią w przypadku krótkotrwałego leczenia zalecaną dawką tego produktu.

Płodność

Istnieją ograniczone dowody na to, że produkty lecznicze, które hamują syntezę cyklooksygenazy / prostaglandyn mogą powodować zaburzenie płodności kobiet poprzez wpływ na owulację, więc nie zaleca się ich stosowania u kobiet starających się o zajście w ciążę. Jest to odwracalne po odstawieniu leczenia. U kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub będących w trakcie badania pod kątem niepłodności, należy rozważyć odstawienie produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leków z grupy NLPZ mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, zmęczenie i zaburzenia widzenia. W takich przypadkach pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem tego produktu leczniczego nie wykazały żadnych działań niepożądanych innych niż te obserwowane w przypadku ibuprofenu lub paracetamolu stosowanych oddzielnie.

W poniższej tabeli przedstawione zostały dane dotyczące działań niepożądanych, które zgromadzono w związku z monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii u pacjentów stosujących osobno ibuprofen lub osobno paracetamol krótko- i długotrwale.

Działania niepożądane, które były związane ze stosowaniem samego ibuprofenu lub samego paracetamolu podano poniżej, w tabeli według klasy narządów układu i częstotliwości występowania.

Częstość ich występowania określono następująco:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W ramach każdej grupy częstotliwości zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość z pokrzywką i świądem ²
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować obrzęk twarzy, języka i gardła, duszność, tachykardię, niedociśnienie tętnicze (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs) ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową ³
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Splątanie, depresja i halucynacje.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy
	Rzadko	Parestezja
	Bardzo rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych ⁴ , zapalenie nerwu wzrokowego i senność
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy
Zaburzenia pracy serca	Często	Obrzęk
	Bardzo rzadko	Niewydolność serca
	Częstość nieznana	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze ⁵

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego oraz klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Reaktywność układu oddechowego, w tym: astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność ⁶
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Często	Ból brzucha, wymioty, biegunka, dyspepsja, nudności i dyskomfort w jamie brzusznej ⁵
	Niezbyt często	Choroba wrzodowa, perforacja przewodu pokarmowego lub krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty krwią, stolec smolisty ⁷ , owrzodzenie jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna ⁸ , zapalenie żołądka, zapalenie trzustki, wzdęcia i zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka ⁹
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
	Niezbyt często	Różnego rodzaju wysypki ²
	Bardzo rzadko	Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji skórnych. Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs) obejmujące dermatozy złuszczone, reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS), rumień wielopostaciowy i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (TEN) ² , plamica
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i układu moczowego	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek ¹⁰
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinezy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie liczby płytek krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

¹Przykłady obejmują agranulocytozę, anemię, anemię aplastyczną, anemię hemolityczną, leukopenię, neutropenię, pancytopenię i trombocytopenię.

Pierwsze objawy to gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, silne wyczerpanie, niewyjaśnione krwawienie i zasinienie oraz krwawienie z nosa.

² Po zastosowaniu ibuprofenu zgłaszano występowanie reakcji nadwrażliwości, które mogą obejmować: (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksję, (b) zaburzenia dróg oddechowych, włączając w to astmę, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność lub (c) rozmaite reakcje skórne, włączając w to wysypkę różnego typu, świąd, pokrzywkę, plamicę, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadziej, złuszczone i pęcherzowe dermatozy (w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

³ Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową.

Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych pacjentów

⁴ Patogeneza polekowego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie została w pełni poznana. Jednakże dostępne dane dotyczące zależnego od NLPZ aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wskazują na reakcję nadwrażliwości (ze względu na czasowy związek z przyjmowaniem leku oraz ustępowanie objawów po jego odstawieniu). U pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych takich jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

⁵ Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru) (patrz punkt 4.4).

⁶ Obserwowane działania niepożądane mają najczęściej charakter żołądkowo-jelitowy.

⁷ Niekiedy śmiertelne, szczególnie u osób w podeszłym wieku.

⁸ Patrz punkt 4.4.

⁹ W przypadku przedawkowania paracetamol może powodować ostrą niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

¹⁰ Szczególnie przy długotrwałym stosowaniu, co jest związane ze zwiększeniem stężenia mocznika w surowicy i obrzękami. Obejmuje także martwicę brodawek.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, wymienione w Załączniku V:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Paracetamol

Przedawkowanie paracetamolu może spowodować uszkodzenie wątroby, które może być śmiertelne.

U niektórych pacjentów ryzyko uszkodzenia wątroby w wyniku zatrucia paracetamolem może być zwiększone.

Czynniki ryzyka obejmują:

- pacjenci z chorobami wątroby,
- osoby w podeszłym wieku,
- małe dzieci,
- pacjenci w trakcie długotrwałego leczenia karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe,
- pacjenci, którzy regularnie spożywają alkohol w ilościach przekraczających dopuszczalne normy,
- pacjenci z niedoborem glutationu spowodowanym np.: zaburzeniami odżywiania, mukowiscydozą, zakażeniem wirusem HIV, głodem się, kacheksją.

Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania paracetamolu zwykle pojawiającymi się w pierwszych 24 godzinach i mogą obejmować: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz ból brzucha lub pacjenci mogą być bezobjawowi.

Przedawkowanie paracetamolu może powodować martwicę komórek wątroby, która może prowadzić do całkowitej i nieodwracalnej martwicy, powodując niewydolność komórek wątroby, kwasicę metaboliczną i encefalopatię, co może prowadzić do śpiączki i śmierci. Jednocześnie obserwuje się zwiększone stężenie aminotransferaz wątrobowych (AST, ALT), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny oraz zwiększone stężenie protrombiny, które może pojawić się w ciągu 12 do 48 godzin po podaniu.

U pacjentów, którzy przyjęli większą niż zalecana ilość paracetamolu, prawdopodobne jest uszkodzenie wątroby. Uważa się, że nadmiar toksycznych metabolitów wiąże się nieodwracalnie z tkankami wątroby.

Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po 12 do 48 godzinach od przedawkowania (w badaniach obserwuje się nieprawidłową czynność wątroby). Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia niewydolność wątroby może doprowadzić do encefalopatii, krwawienia, hiperglikemii, obrzęku mózgu oraz zgonu. Nawet w przypadku braku oznak ciężkiego uszkodzenia wątroby może wystąpić ostra niewydolność nerek z martwicą kanalikową nerek, objawiająca się bólem w okolicy lędźwiowej, hematurią i proteinurią. Odnotowywano przypadki arytmii serca oraz zapalenia trzustki.

Leczenie przedawkowania

Procedura ratunkowa:

W przypadku przedawkowania paracetamolu należy podjąć natychmiastowe działania. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien zostać natychmiast przetransportowany do szpitalnego oddziału ratunkowego. Objawy mogą ograniczać się do nudności lub wymiotów i mogą nie oddawać stopnia przedawkowania oraz ryzyka uszkodzenia organów wewnętrznych. Należy postępować zgodnie z ustalonymi standardami postępowania. Należy wdrożyć leczenie objawowe.

Należy pobrać próbkę krwi w celu określenia początkowego stężenia paracetamolu w osoczu.

W przypadku pojedynczego ostrego przedawkowania stężenie paracetamolu w osoczu należy zmierzyć 4 godziny po spożyciu (wcześniejsze stężenia są niewiarygodne). Należy rozważyć podanie węgla aktywowanego, jeśli przedawkowanie paracetamolu nastąpiło w ciągu poprzedniej godziny.

Leczenie antidotum N-acetylocysteiną należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, do 24 godzin po spożyciu paracetamolu, zgodnie z krajowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. Maksymalny efekt ochronny uzyskuje się jednak do 8 godzin po spożyciu. Skuteczność antidotum gwałtownie spada po tym czasie.

W razie potrzeby można N-acetylocysteinę podać dożylnie zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeśli u pacjenta nie występują wymioty oraz pacjent znajduje się w znacznej odległości od szpitala, można podać doustnie metioninę.

Pacjenci, u których po 24 godzinach od przedawkowania paracetamolu wystąpią objawy ciężkiej niewydolności wątroby, powinni być leczeni zgodnie z ustalonymi standardami postępowania.

Ibuprofen

U dzieci spożycie ibuprofenu w dawce większej niż 400 mg/kg masy ciała może powodować objawy niepożądane. U osób dorosłych, odpowiedź na dawkę jest mniej jednoznaczna.

Okres półtrwania w przedawkowaniu wynosi 1,5-3 godziny.

Objawy przedawkowania

U większości pacjentów po przyjęciu znacznych ilości leków z grupy NLPZ wystąpią objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólów nadbrzusza lub znacznie rzadziej biegunki. Ponadto mogą wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku cięższego przedawkowania, objawy zatrucia obejmują ośrodkowy układ nerwowy i objawiają się sennością, sporadycznie pobudzeniem oraz dezorientacją lub śpiączką. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki. Długotrwałe stosowanie dawek wyższych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować kwasicę kanalikowo-nerkową i hipokaliemię. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużony czas protrombinowy/INR (ang. INR – International Normalized Ratio), co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność krążących czynników krzepnięcia krwi. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą możliwe jest zaostrzenie objawów.

Leczenie przedawkowania

Należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, zapewnić drożność dróg oddechowych oraz monitorować pracę serca i czynności życiowe pacjenta do czasu ich ustabilizowania. W przypadku, gdy przedawkowanie nastąpiło do godziny należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku astmy podać lek rozszerzający oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ nerwowy, leki przeciwbólowe. Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; Anilidy; Paracetamol w połączeniach (bez psycholeptyków).
Kod ATC: N02BE51

Farmakologiczne działanie ibuprofenu i paracetamolu różni się pod względem miejsca i sposobu działania. Te komplementarne sposoby działania mają także charakter synergiczny co powoduje, że produkt ma silniejsze właściwości przeciwbólowe i przeciwgorączkowe niż jego substancje czynne stosowane samodzielnie.

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność hamowania syntezy prostaglandyn została potwierdzona w konwencjonalnych modelach zwierzęcych stanu zapalnego.

Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia czuciowych nerwów bólowych na działanie przekaźników takich jak bradykinina. Działanie przeciwbólowe ibuprofenu wywoływane jest przez obwodowe hamowanie izoenzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2), a następnie zmniejszenie wrażliwości zakończeń nerwów nocyceptywnych. Ibuprofen ponadto hamuje migrację indukowanych limfocytów do miejsc

stanu zapalnego. Ibuprofen wykazuje znaczące działanie w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo w związku ze zdolnością hamowania aktywności COX. Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu polega na ośrodkowym hamowaniu syntezy prostaglandyn w podwzgórzu. Ibuprofen w odwracalny sposób hamuje agregację płytek krwi. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból spowodowany stanem zapalnym, obrzęk oraz gorączkę.

Dane kliniczne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Dokładny mechanizm działania paracetamolu w dalszym ciągu nie został ostatecznie wyjaśniony, jednakże istnieje wiele dowodów wskazujących na poparcie tezy o jego ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Wyniki różnorodnych badań biochemicznych wykazują ośrodkowe hamowanie aktywności enzymu COX-2.

Paracetamol ponadto może pobudzać aktywność 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) w drodze zstępującej, co blokuje przekazywanie bodźców bólowych w rdzeniu kręgowym. Badania wykazały bardzo słabe zdolności paracetamolu do hamowania obwodowej aktywności izoenzymów COX-1 i COX-2.

Skuteczność kliniczna ibuprofenu i paracetamolu została wykazana w leczeniu bólu głowy, bólu zębów i bólu menstruacyjnego oraz gorączki; ponadto wykazano skuteczność u pacjentów w leczeniu bólu i gorączki związanych z przeziębieniem oraz grypą oraz bólem związanym z bólem gardła, bólami mięśniowymi, urazami tkanek miękkich oraz bólami pleców.

Ten produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do leczenia bólu wymagającego podania silniejszych leków przeciwbólowych niż 400 mg ibuprofenu lub 1000 mg paracetamolu stosowanych osobno lub jako produkt przeciwbólowy zwalczający ból szybciej niż ibuprofen.

Przeprowadzono randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowane placebo badania z zastosowaniem produktu złożonego, wykorzystując ostry model bólu pooperacyjnego bólu stomatologicznego. Badania wykazały, że:

- Ten produkt leczniczy ma większą skuteczność przeciwbólową niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen w dawce ($p < 0,05$), co jest klinicznie i statystycznie istotne.
- Czas trwania działania przeciwbólowego był istotnie dłuższy dla tego produktu (8,4 godziny) w porównaniu z paracetamolem w dawce 500 mg (4 godziny, $p < 0,0001$) lub 1000 mg (5,2 godziny, $p < 0,0001$).
- Ogólna ocena badanego produktu leczniczego przez osoby badane wykazała wysoki poziom zadowolenia, przy czym 88,0% oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w osiąganiu ulgi w bólu. Produkt o stałej kombinacji działał istotnie lepiej niż ibuprofen w dawce 200 mg, paracetamol w dawce 500 mg i 1000 mg ($p < 0,001$ we wszystkich przypadkach).

Jedna tabletkta tego produktu zapewnia skuteczniejsze uśmierzanie bólu niż połączenie paracetamolu w dawce 1000 mg i fosforanu kodeiny w dawce 30 mg ($p = 0,0001$) oraz wykazano, że nie działa gorzej niż połączenie ibuprofenu w dawce 400 mg i fosforanu kodeiny w dawce 25,6 mg.

Ten produkt ten wykazuje szybki początek działania, a „potwierdzona odczuwalna ulga w bólu” jest osiągnięta w ciągu średnio 15,6 minuty (dawka 1 tabletkta) lub 18,3 minuty (dawka 2 tabletki), co jest szybciej niż w przypadku ibuprofenu w dawce 200 mg (30,1 minuty, $p < 0,001$), ibuprofenu w dawce 400 mg (23,8 minuty, $p = 0,0001$) i paracetamolu w dawce 500 mg (23,7 minuty, $p = 0,0001$).

„Znaczącą ulgę w bólu” dla tego produktu osiągnięto w medianie 39,3 minuty (dawka 1 tabletka) lub 44,6 minuty (dawka 2 tabletki), co było znacznie szybciej niż w przypadku ibuprofenu w dawce 200 mg (80,0 minuty, $p < 0,0001$), ibuprofenu w dawce 400 mg (70,5 minuty, $p = 0,0001$), paracetamolu w dawce 500 mg (50,4 minuty, $p=0,001$) i paracetamolu 1000 mg (45,6 minuty, $p < 0,05$).

Inne randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane placebo badania przeprowadzono z wykorzystaniem połączenia, wykorzystując ostry model bólu pooperacyjnego bólu stomatologicznego. Badania wykazały, że:

- Ten produkt zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen w dawce 400 mg ($p < 0,05$).
- Czas trwania działania przeciwbólowego był istotnie dłuższy w przypadku tego produktu (9,1 godziny) w porównaniu z paracetamolem w dawce 500 mg (4 godziny) lub 1000 mg (5,2 godziny).
- Ogólna ocena badanego produktu leczniczego przez osoby badane wykazała wysoki poziom zadowolenia, przy czym 93,2% oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w osiąganiu ulgi w bólu. Produkt złożony o stałej dawce działał istotnie lepiej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$).

Przeprowadzono inne randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane badanie kliniczne z produktem w leczeniu przewlekłego bólu kolana. Badanie wykazało, że:

- Produkt zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu niż paracetamol w dawce 1000 mg w leczeniu krótkotrwałym ($p < 0,01$) i długotrwałym ($p < 0,01$).

Ogólna ocena produktu przez osoby badane wykazała wysoki poziom zadowolenia, przy czym 60,2% oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały” jako długotrwałe leczenie bólu kolana. Produkt działał znacznie lepiej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,001$). Ten produkt zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu niż połączenie paracetamolu w dawce 1000 mg i fosforanu kodeiny w dawce 30 mg ($p < 0,0001$), a także połączenie ibuprofenu w dawce 400 mg i fosforanu kodeiny w dawce 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibuprofen wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i silnie wiąże z białkami osocza. Ibuprofen przenika do płynu maziowego. Ibuprofen będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany w osoczu po upływie 5 minut oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1-2 godzin po podaniu na pusty żołądek. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie jedzenia stężenie ibuprofenu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 25 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Metabolizm

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, które w tej postaci lub w postaci sprzężonej wydalone są głównie przez nerki razem z nieznacznymi ilościami ibuprofenu w postaci niezmienionej. Wydalanie przez nerki przebiega szybko i całkowicie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

W ograniczonej liczbie badań można stwierdzić, że ibuprofen przenika do mleka kobiecego w bardzo małych stężeniach.

Nie obserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych ibuprofenu u osób w podeszłym wieku.

Paracetamol jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Zdolność do wiązania z białkami osocza wydaje się nieistotna w przypadku stosowania w dawkach terapeutycznych, chociaż jest to zjawisko zależne od wielkości dawki. Paracetamol będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany w osoczu po upływie 5 minut oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 0,5-0,67

godziny po podaniu na pusty żołądek. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie jedzenia, stężenie paracetamolu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 55 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem głównie w postaci sprzężonej - glukuronianów i siarczanów, w około 10% w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu wydalone jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin.

Mniej znaczący metabolit powstały na drodze hydroksylacji, który wytwarzany jest zwykle w bardzo małych ilościach przez wielofunkcyjne oksydazy wątrobowe i ulega detoksykacji poprzez reakcję sprzęgania z glutationem wątrobowym, w przypadku przedawkowania paracetamolu może gromadzić się w wątrobie i powodować jej uszkodzenie.

Brak istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych paracetamolu u osób w podeszłym wieku.

Dostępność biologiczna oraz właściwości farmakokinetyczne ibuprofenu i paracetamolu przyjętych w postaci tego produktu leczniczego nie różnią się kiedy substancje są przyjmowane w połączeniu w postaci dawki pojedynczej lub wielokrotnej.

Ten produkt leczniczy został opracowany przy użyciu technologii uwalniającej ibuprofen i paracetamol jednocześnie tak, że osiągnięte jest skojarzone działanie obu substancji czynnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa toksykologicznego ibuprofenu i paracetamolu potwierdzono w badaniach doświadczalnych na zwierzętach i rozległych doświadczeniach klinicznych z udziałem ludzi. Brak jest nowych danych nieklinicznych istotnych dla osoby przepisującej produkt leczniczy, innych niż dane, które zostały przedstawione w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Paracetamol

Konwencjonalne badania kliniczne zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami dotyczącymi oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna (E 551)
Magnezu stearynian
Kwas stearynowy

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk (E 553b)
Makrogol (E 1521)
Potasu glinokrzemian (E 555)
Polisorbat (E 433)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z białego, matowego laminatu PVC/PVDC (polichlorek winylidenu), szczelnie zgrzane folią aluminiową zawierające:

6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 32 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.
ul. Okunin 1
05 – 100 Nowy Dwór Mazowiecki

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17559

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 grudnia 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 października 2016

10. DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.10.2025