

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kidofen duo, (100 mg + 125 mg)/5 mL, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mL zawiesiny doustnej zawiera 100 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 125 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 mL zawiesiny zawiera: 2006 mg sacharozy

5 mL zawiesiny zawiera: 5,90 mg makrogloglicerolu rycynooleinianu

5 mL zawiesiny zawiera: 11,8 mg sodu benzoesanu

5 mL zawiesiny zawiera: 10,25 mg sodu

5 mL zawiesiny zawiera: 29,33 mg glikolu propylenowego

5 mL zawiesiny zawiera: 0,51 µg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.

Zawiesina o barwie prawie białej do beżowej i malinowym posmaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie gorączki i bólów różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego, bólów pooperacyjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy do stosowania doustnego. Do opakowania dołączona jest miarka lub strzykawka doustna z adapterem, ułatwiająca dawkowanie.

Wstrząsnąć przed użyciem.

Dawkowanie

Maksymalna dawka dobową ibuprofenu wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę, podana według poniższego schematu.

IBU – ibuprofen

PAR – paracetamol

Dzieci

2 - 3 lata (10 - 16 kg): 5 mL (100 mg IBU + 125 mg PAR) 3 razy na dobę

4 - 6 lat (17 - 20 kg): 7 mL (140 mg IBU + 175 mg PAR) 3 razy na dobę

7 - 9 lat (21 - 30 kg): 10 mL (200 mg IBU + 250 mg PAR) 3 razy na dobę

10 - 12 lat (31 - 40 kg): 14 mL (280 mg IBU + 350 mg PAR) 3 razy na dobę

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

20 mL (400 mg IBU + 500 mg PAR) 3 razy na dobę

Produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania w sytuacjach, kiedy paracetamol lub ibuprofen stosowane oddzielnie są nieskuteczne.

Nie należy stosować większej dawki produktu leczniczego niż zalecana.

Produkt leczniczy przeznaczony do doraźnego stosowania.

Produkt leczniczy należy przyjmować po posiłku.

Działania niepożądane można ograniczyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka) po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- czynne lub w wywiadzie owrzodzenie, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego włączając w to przypadki związane z przyjęciem leków z grupy NLPZ;
- ciężka niewydolność wątroby;
- ciężka niewydolność nerek;
- ciężka niewydolność serca (klasa IV wg NYHA);
- zaburzenia krzepnięcia;
- jednoczesne stosowanie z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) (zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8));
- ostatni trymestr ciąży;
- w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków zawierających paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ryzyko związane z przedawkowaniem paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową niewydolnością wątroby bez objawów marskości. W przypadku przedawkowania pacjent musi natychmiast skontaktować się z lekarzem, nawet jeśli czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko opóźnionego poważnego uszkodzenia wątroby.

W celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego i układu krążenia).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, częściej występują działania niepożądane, szczególnie krwawienie i perforacje przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występują:

Zaburzenia serca, nerek i wątroby

Podanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zależnego od dawki hamowania syntezy prostaglandyn oraz przyspieszać wystąpienie zaburzeń czynności 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.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia.

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

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

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

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego

Podczas stosowania leków NLPZ w różnych okresach leczenia obserwowano wystąpienie krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforację, które mogą być śmiertelne i które niekoniecznie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały.

Ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie powiązanego z krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci ci powinni rozpocząć leczenie, stosując najmniejszą dostępną dawkę. U tych pacjentów, jak również 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).

Pacjenci z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie osoby w podeszłym wieku, powinni poinformować lekarza o wszelkich nietypowych objawach dotyczących układu pokarmowego (szczególnie o krwawieniu), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki antyagregacyjne jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

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

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).

Toczeń rumieniowaty układowy (SLE) oraz choroby mieszane tkanki łącznej

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

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, także śmiertelnych, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko związane z wystąpieniem tych reakcji u pacjentów jest największe na wczesnym etapie terapii, przy czym w większości przypadków początek reakcji miał miejsce w pierwszym miesiącu leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. Należy zakończyć stosowanie ibuprofenu w chwili pojawienia się pierwszych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka, zmiany na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek inne oznaki nadwrażliwości.

W wyjątkowych przypadkach ospa wietrzna może zapoczątkować wystąpienie ciężkich zakażeń skórnych i powikłań dotyczących tkanek miękkich. Obecnie nie można wykluczyć działania NLPZ w zwiększeniu tych zakażeń. Z tego powodu zaleca się unikania stosowania ibuprofenu u pacjentów z ospą wietrzną.

Zaburzenia płodności

Stosowanie ibuprofenu może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie ibuprofenu.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Kidofen duo 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 Kidofen duo stosowany 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.

W przypadku wystąpienia zaburzenia widzenia pacjent powinien skonsultować się z lekarzem okulistą.

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 zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), 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.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera 2006 mg sacharozy w każdych 5 mL zawiesiny. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy - galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Makroglicerolu rycynoleinian

Produkt leczniczy może powodować niestrawność i biegunkę.

Sodu benzoosan

Produkt leczniczy zawiera 11,8 mg sodu benzoesanu w każdych 5 mL zawiesiny.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 10,25 mg sodu w każdych 5 mL zawiesiny.

Produkt leczniczy zawiera 123 mg sodu w 60 mL, co odpowiada 6,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Glikol propylenowy

Produkt leczniczy zawiera 29,33 mg glikolu propylenowego w każdych 5 mL zawiesiny.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera 0,51 µg alkoholu benzylowego w każdych 5 mL zawiesiny.

Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Zwiększone ryzyko u małych dzieci z powodu kumulacji.

Duże objętości alkoholu benzylowego należy podawać z ostrożnością i tylko w razie konieczności, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby z powodu ryzyka kumulacji toksyczności (kwasica metaboliczna).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające ibuprofen oraz leki z grupy NLPZ) jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z:

- kwasem acetylosalicylowym, chyba że kwas acetylosalicylowy podawany jest w małych dawkach (nie więcej niż 75 mg na dobę) na zlecenie lekarza, ponieważ zwiększa się ryzyko działań niepożądanych;
- innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2), ponieważ zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające paracetamol) należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie:

- chloramfenikolem - zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu;
- 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 domperidonem - zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu z przewodu pokarmowego. 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 przyjmowane sporadycznie nie mają na to istotnego wpływu;
- flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające ibuprofen) należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie:

- lekami przeciwzakrzepowymi - leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny;
- lekami przeciwnadciśnieniowymi - leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie tych leków;
- lekami przeciwdepresyjnymi i selektywnymi inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) - zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego;
- kwasem acetylosalicylowym.

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. 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 5.1);

- 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 neurotoksycznego;
- kortykosteroidami - zwiększone ryzyko owrzodzenia lub wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego;
- diuretykami - osłabienie działania diuretyków. Diuretyki mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego leków ze strony NLPZ;
- litem - zmniejszone wydalanie litu;
- metotreksatem - zmniejszone wydalanie metotreksatu;
- mifeprystonem - nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż działanie mifeprystonu może ulec zmniejszeniu;
- takrolimusem - ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek;
- antybiotykami 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;
- 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

Hamowanie syntezy prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane epidemiologiczne wykazują zwiększone ryzyko poronienia, wad wrodzonych serca po zastosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Uważa się, że ryzyko wzrasta wraz z dawką i czasem leczenia. U zwierząt, podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn wykazało zwiększony wpływ na poronienia przed i po implantacji oraz śmiertelność zarodka i płodu. Ponadto, u zwierząt którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy zgłaszano zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym układu krążenia.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Kidofen duo może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać produktu leczniczego Kidofen duo, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli Kidofen duo stosuje kobieta starająca się zajść w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, należy zastosować dawkę jak najmniejszą, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Kilka dni po 20. tygodniu ciąży należy rozważyć przedporodową obserwację w celu wykrycia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na produkt leczniczy Kidofen duo. W razie stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania produktu Kidofen duo.

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

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej).

u matki i dziecka w końcowym okresie ciąży:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwpłytkowe, nawet podczas stosowania bardzo małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy, skutkujące opóźnionym lub wydłużonym porodem.

W związku z powyższym stosowanie produktu leczniczego Kidofen duo w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w małej ilości. Dotychczas nie stwierdzono szkodliwego wpływu na niemowlę karmione piersią, dlatego podczas krótkotrwałego stosowania ibuprofenu w zalecanej dawce zwykle nie ma konieczności przerywania karmienia piersią. Paracetamol przenika do mleka kobiet karmiących piersią w małych ilościach.

Z dostępnych danych wynika, że karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania paracetamolu.

Płodność

Patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W przypadku krótkotrwałego stosowania, produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w niektórych przypadkach mogą wystąpić zawroty głowy, senność, zaburzenia widzenia, w takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego, są wymienione poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

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

Działania niepożądane wynikające z obecności ibuprofenu w produkcie leczniczym:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	anemia, leukopenia, małopłytkowość, pancytopenia, agranulocytoza; pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, wyczerpanie znacznego stopnia, krwawienie z nosa lub wylewy podskórne;
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długotrwałego stosowania, ostre zapalenie wątroby;

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	ciężkie postaci reakcji skórnych, takie jak rumień wielopostaciowy; w wyjątkowych przypadkach mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i tkanek miękkich jako powikłania w przebiegu ospy wietrznej, reakcje pęcherzowe włączając zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie naskórka;
	Częstość nieznana	reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS); ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP); reakcje nadwrażliwości na światło;
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	zaburzenia żołądkowo – jelitowe, takie jak dyspepsja, bóle brzucha i nudności;
	Niezbyt często	biegunka, wzdęcia, zaparcia, wymioty, choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, objawiające się smolistymi stolcami lub krwawymi wymiotami, niekiedy zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku; wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka;
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	bóle głowy;
	Rzadko	zawroty głowy, bezsenność, pobudzenie, drażliwość i uczucie zmęczenia; w pojedynczych przypadkach opisywano: depresję, reakcje psychotyczne i szumy uszne;
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	obrzęki;
	Bardzo rzadko	różne postaci objawów działania nefrotoksycznego, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwłaszcza podczas długotrwałego stosowania, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy;
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	pokrzywka, świąd;

	Bardzo rzadko	ciężkie reakcje nadwrażliwości jak obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia – zaburzenia rytmu serca, hipotensja – nagłe zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, wstrząs, zaostrzenie astmy i skurcz oskrzeli; u pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas podawania ibuprofenu odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dezorientacja;
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	obrzęk, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca;

Działania niepożądane wynikające z obecności paracetamolu w produkcie leczniczym:

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość), leukocytów (leukopenia, agranulocytoza);
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	powiększenie wątroby;
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	pokrzywka, rumień, zapalenie skóry;
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	wymioty, biegunka;
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.

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

Opis wybranych działań niepożądanych

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.

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie zamierzonego lub przypadkowego przedawkowania produktu leczniczego mogą wystąpić objawy przedawkowania. Wczesne objawy przedawkowania są związane z działaniem ibuprofenu, natomiast późniejsze zależne są od paracetamolu. W przypadku przedawkowania paracetamolu należy podjąć natychmiastowe działania. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien być skierowany do szpitalnego oddziału ratunkowego. Należy postępować zgodnie z ustalonymi standardami postępowania.

W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna.

Ibuprofen

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 krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku ciężkiego przedawkowania objawy zatrucia obejmują ośrodkowy układ nerwowy i objawiają się sennością, sporadycznie pobudzeniem oraz dezorientacją lub śpiączką. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużony czas protrombinowy. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą możliwe jest zaostrzenie objawów.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie istnieje specyficzne antidotum. Jeśli pacjent zgłosi się w ciągu godziny od zażycia leku należy podać węgiel aktywny w ilości: 50 g; dzieci 1 g/kg masy ciała. Należy stosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

Kontrolę stężenia elektrolitów oraz monitoring czynności serca należy prowadzić we wszystkich przypadkach z objawami zatrucia.

Paracetamol

Objawy przedawkowania paracetamolu

W pierwszych 24 godzinach są to: błądź, nudności, wymioty, nadmierne pocenie, senność, ogólne osłabienie. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po 12 do 48 godzinach od przedawkowania i objawiać się rozpięciem w nadbrzuszu, powrotem nudności i żółtaczką.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku, gdy przedawkowanie nastąpiło do godziny należy rozważyć podanie węgla aktywnego.

W okresie do 24 godzin od przedawkowania paracetamolu można zastosować leczenie

N-acetylocysteiną, jednakże jej najlepsza skuteczność osiągnana jest do 8 godzin od przedawkowania.

Skuteczność tego antidotum gwałtownie maleje po tym czasie.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ mięśniowo-szkieletowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego: Ibuprofen w połączeniach
Kod ATC: M 01 AE 51

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 oddzielnie.

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego. Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności izoenzymów cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, co prowadzi do hamowania syntezy prostanoidów: prostaglandyn i tromboksanu. Ibuprofen, poprzez hamowanie cyklooksygenazy, zwłaszcza jej izoenzymu COX-2 powoduje zmniejszenie syntezy cyklicznych nadtlenków, będących bezpośrednimi prekursorami prostaglandyn, które wykazują działanie prozapalne oraz biorą udział w powstawaniu i przekazywaniu uczucia bólu. Ponadto ibuprofen hamuje odwracalnie agregację płytek krwi. Wykazano, że spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych I generacji, ibuprofen charakteryzuje się największą zdolnością blokowania COX-2 i najkorzystniejszym współczynnikiem stężeń hamujących COX-1/COX-2. Stąd wynika jego względnie niewielka toksyczność, mniejsza częstość występowania działań niepożądanych oraz lepsza tolerancja w porównaniu z innymi niesteroidowymi przeciwzapalnymi lekami I generacji.

Dane doświadczalne 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).

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Paracetamol poprzez hamowanie cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, hamuje syntezę prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym. Skutkiem tego działania jest zmniejszenie wrażliwości na działanie takich mediatorów jak kininy i serotoniny, co powoduje podwyższenie progu bólowego.

Skojarzenie w jednym produkcie działającego ośrodkowo paracetamolu oraz charakteryzującego się obwodowym mechanizmem działania – ibuprofenu jest połączeniem dwóch substancji o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Substancje czynne produktu leczniczego są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego, ibuprofen w około 80%, paracetamol prawie całkowicie.

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenie we krwi ibuprofenu, osiągane jest po 1-2 godzinach, a paracetamolu po 10-60 minutach.

Dystrybucja

Ibuprofen wiąże się w ponad 98% z białkami osocza krwi, głównie albuminami.

Paracetamol wiąże się z białkami krwi w 20-50%. Objętość dystrybucji paracetamolu szacowana jest w granicach od 0,69 L/kg do 1,36 L/kg.

Metabolizm

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych nieaktywnych metabolitów, które w takiej postaci lub w postaci sprzężonej wydalone są przez nerki wraz z nieznaczną ilością ibuprofenu w postaci niezmienionej.

Paracetamol również jest metabolizowany głównie w wątrobie, gdzie ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym i jonami siarczanowymi, w 85-90% (oba metabolity są nieaktywne). Tylko niewielka jego część, około 5% wydala się w postaci niezmienionej przez nerki. Mniej niż 10% dawki ulega utlenieniu przy udziale cytochromu P-450 do toksycznego metabolitu pośredniego N-acetylo-p-benzochinoiminy. Metabolit ten szybko ulega detoksykacji poprzez reakcję sprzęgania z wątrobowym glutationem, a następnie jest wydalany z moczem w postaci nietoksycznego merkapturanu.

W przypadku przedawkowania paracetamolu zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać, powodując znaczne nagromadzenie toksyn w organizmie, co może doprowadzić do uszkodzenia komórek wątrobowych, ich martwicy i ostrej niewydolności wątroby.

Eliminacja

Ibuprofen i jego metabolity są całkowicie i szybko wydalone z organizmu przez nerki. Okres półtrwania ibuprofenu wynosi około 2 godzin.

Okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji wynosi 1–3 godzin. Wydalany jest 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.

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 Charakterystyce Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makroglicyrolu rycynooleinian

Sodu chlorek

Kwas cytrynowy

Sodu benzoian

Guma ksantan

Sacharoza

Sacharyna sodowa

Glicerol

Hypromeloz

Sukraloza

Sodu cytrynian

Aromat malinowy AR 0320:

- Himbeere fl. (mieszanina substancji aromatycznych i rozpuszczalnika, w tym glikol 1,2-propylenowy (E 1520), alkohol benzylowy)

- cis-3-heksenol

- wanilina

- glikol 1,2-propylenowy (E 1520)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła barwnego, zamknięta białą zakrętką aluminiową z miarką, w tekturowym pudełku lub

butelka ze szkła barwnego, zamknięta białą zakrętką aluminiową z dozownikiem w formie strzykawki doustnej i z adapterem, w tekturowym pudełku.

1 op. - 100 mL

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. + 48 42 22-53-100

E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21238

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30 maja 2013 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO