

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APAP intense, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

Białe do prawie białych, owalne tabletki powlekane o wymiarach 19,7 mm x 9,2 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosowany jest w doraźnym leczeniu łagodnego lub umiarkowanego bólu związanego z migreną, bólu głowy, bólu pleców, bólów menstruacyjnych, bólu zęba, bólów reumatycznych i mięśniowych, bólu związanego z łagodnymi postaciami zapalenia stawów, przeziębieniem oraz grypą, bólu gardła lub gorączki. Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do leczenia bólu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego niż ibuprofen lub paracetamol stosowane oddzielnie.

Produkt leczniczy APAP intense przeznaczony jest dla dorosłych w wieku od 18 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Tylko do stosowania krótkotrwałego.

Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się lub gdy konieczne jest stosowanie produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 3 dni.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres, aby ograniczyć wystąpienie działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

**Dorośli:** jedna tabletka 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, nie częściej niż trzy 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.

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

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jeśli istnieje konieczność podania leku z grupy NLPZ, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres. W trakcie leczenia lekami z grupy NLPZ należy regularnie monitorować stan pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

### **Dzieci i młodzież**

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

### Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych APAP intense należy przyjmować w trakcie posiłku.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1),
- 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 występującą w wywiadzie nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, i (lub) krwotokiem z żołądka lub dwunastnicy (co najmniej dwa osobne przypadki stwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia),
- u pacjentów z owrzodzeniem, perforacją lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, czynnym lub w wywiadzie, łącznie z przypadkami związanymi 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 równoczesnego 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 przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych zawierających paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5),
- w III trymestrze ciąży.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### **Paracetamol**

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

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 przyczynami 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.

### **Ibuprofen**

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku, po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, częściej występują działania niepożądane, szczególnie krwawienia i perforacje przewodu pokarmowego, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występują:

- *Zaburzenia oddychania*

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

- *Zaburzenia serca, nerek i wątroby*

Stosowanie 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.

W tej grupie pacjentów należy monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

- *Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe*

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) z łagodną lub umiarkowaną zastoinową niewydolnością serca z zatrzymaniem płynów i z obrzękami, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęków były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Badania kliniczne wykazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru).

W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, aby przyjmowanie małych dawek ibuprofenu (np.  $\leq 1200$  mg na dobę) było związane ze zwiększeniem ryzyka zatorów tętniczych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych należy starannie rozważyć leczenie ibuprofenem, przy czym należy unikać stosowania leku w dużych dawkach (2400 mg/dobę). Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg/dobę).

- *Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego*

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego, w tym ze skutkiem śmiertelnym, opisywano po zastosowaniu wszystkich leków z grupy NLPZ w każdym momencie leczenia, po wystąpieniu objawów ostrzegawczych lub ciężkich zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie bądź u pacjentów, u których one nie występowały.

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 była ona powikłana 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.

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

U pacjentów przyjmujących ibuprofen, u których wystąpiło krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, należy przerwać leczenie.

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

- *SLE oraz choroby mieszane tkanki łącznej:*

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

- *Reakcje skórne*

W związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ bardzo rzadko raportowane były ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów obserwuje się we wczesnym etapie terapii. W większości przypadków początek wystąpienia reakcji następował w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. W związku ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen zgłaszano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP). Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

- *Zaburzenie płodności u kobiet*

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksigenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu terapii.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

APAP intense 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 lek APAP intense 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.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stosowanie **tego produktu leczniczego** (podobnie jak wszystkich pozostałych leków zawierających paracetamol) jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol jest przeciwwskazane, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie **tego produktu leczniczego** (podobnie jak innych produktów leczniczych i NLPZ zawierających ibuprofen) z następującymi lekami:

- Kwas acetylosalicylowy  
Nie zaleca się jednoczesnego podawania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ponieważ zwiększa się ryzyko działań niepożądanych.
- Inne leki z grupy NLPZ, w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując **ten produkt leczniczy** (podobnie jak inne produkty lecznicze i NLPZ zawierające paracetamol) równocześnie z następującymi lekami zawierającymi:

- Chloramfenikol: zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu.
- Cholestyramina: cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. W związku z tym, jeśli konieczne jest osiągnięcie maksymalnego działania przeciwbólowego, nie należy przyjmować cholestyraminy w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego.
- Metoklopramid i domperydon: metoklopramid i domperydon zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu. Leki te mogą być jednak stosowane jednocześnie.
- Warfaryna: 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.
- Flukloksacylina: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z 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).

Należy zachować ostrożność stosując **ten produkt leczniczy** (podobnie jak inne produkty lecznicze i NLPZ zawierające ibuprofen) równocześnie z następującymi lekami:

- Leki przeciwzakrzepowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).
- Leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE oraz antagoniści angiotensyny II) oraz leki moczopędne: leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie tych preparatów. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie

inhibitorów ACE lub antagonistów angiotensyny II i inhibitorów cyklooksygenazy może powodować pogorszenie czynności nerek, w tym wystąpienie ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj odwracalna. Interakcje te należy zawsze uwzględniać u pacjentów stosujących leki z grupy NLPZ równocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II i zachować ostrożność zalecając równoczesne stosowanie tych leków, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Niezbędne jest utrzymywanie odpowiedniego poziomu nawodnienia u pacjentów i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po włączeniu równoczesnej terapii, jak i okresowo po jej rozpoczęciu. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego NLPZ.

- Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Kwas acetylosalicylowy: Dane z badań doświadczalnych 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).
- Glikozydy nasercowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko niewydolności serca oraz zmniejszać wartość współczynnika GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Cyklosporyna: zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego.
- Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Leki moczopędne: zmniejszenie działania moczopędnego. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego NLPZ.
- Lit: zmniejszone wydalanie litu.
- Metotreksat: zmniejszone wydalanie metotreksatu.
- Mifepryston: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż jego działanie 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.
- Takrolimus: prawdopodobnie zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusu.
- Zydowudyna: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego podania zydowudyny i leków z grupy NLPZ. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoków do stawów i krwiaków u pacjentów z hemofilią, którzy są nosicielami wirusa HIV i przyjmują jednocześnie zydowudynę i ibuprofen.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tabletek powlekanych zawierających 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu u kobiet w okresie ciąży.

Ze względu na obecność ibuprofenu:

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpłynąć na ciążę i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane pochodzące z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia oraz występowania wad wrodzonych serca i wytrzewienia wskutek zastosowania inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Ryzyko bezwzględne wad układu krążenia wzrastało z wartości poniżej 1% do około 1,5 %. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką oraz czasem trwania leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie

inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąży oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy opisywano zwiększoną częstość występowania różnorodnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Dodatkowo odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po przerwaniu leczenia. W związku z tym w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać ibuprofenu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, zastosowana dawka powinna być jak najmniejsza, a czas trwania leczenia jak najkrótszy. Należy rozważyć przedporodowe monitorowanie w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po ekspozycji na ibuprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy zaprzestać stosowania ibuprofenu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

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

U matki i noworodka pod koniec ciąży mogą prowadzić do:

- wydłużenia czasu krwawienia w wyniku działania antyagregacyjnego, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek;
- hamowania czynności skurczowej macicy powodującego opóźnienie lub przedłużanie się porodu.

W związku z tym tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu są przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Ze względu na obecność paracetamolu:

Duża liczba dostępnych danych dotyczących kobiet ciężarnych wskazuje na brak występowania wad wrodzonych bądź toksycznego wpływu na płód czy noworodka.

Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu *in utero*, są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną zalecaną dawkę, przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

#### Karmienie piersią

Paracetamol podawany doustnie przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiecego.

Nie zgłoszono działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, zatem karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania produktu leczniczego.

Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych ilościach. Dla zachowania ostrożności należy unikać stosowania ibuprofenu u kobiet karmiących piersią.

#### Płodność

Stosowanie tego produktu leczniczego może wpływać niekorzystnie na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet, które planują ciążę. Należy rozważyć odstawienie produktu leczniczego u kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są badane w kierunku niepłodności.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt APAP intensywnie wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu leków z grupy NLZP możliwe jest wystąpienie takich działań niepożądanych jak zawroty głowy, senność, zmęczenie oraz zaburzenia widzenia. W przypadku zaobserwowania powyższych objawów, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne przeprowadzone z użyciem leku zawierającego ibuprofen i paracetamol nie wykazały żadnych działań niepożądanych innych niż te obserwowane w przypadku ibuprofenu lub paracetamolu stosowanych oddzielnie.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

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, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania działania niepożądane przedstawione są w kolejności zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

| Klasyfikacja układów i narządów    | Częstość       | Zdarzenie niepożądane                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo rzadko  | Zaburzenia układu krwiotwórczego (agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i trombocytopenia). Pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, ciężkie osłabienie, krwawienia o nieznanym etiologii i powstawanie siniaków oraz krwawienia z nosa o nieznanym etiologii. |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Bardzo rzadko  | Odnotowywano reakcje nadwrażliwości <sup>1</sup> , takie jak nieswoiste reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardię, spadek ciśnienia krwi, (reakcję anafilaktyczną, obrzęk naczyniowy lub ciężki wstrząs).                                                                                                           |
| Zaburzenia psychiczne              | Bardzo rzadko  | Deorientacja, depresja i omamy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Zaburzenia układu nerwowego        | Niezbyt często | Bóle i zawroty głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                    | Bardzo rzadko  | Parestezja, zapalenie nerwu wzrokowego i senność. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy lub mieszana                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                                                                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                | choroba tkanki łącznej) odnotowano jałowe zapalenie opon mózgowych w związku z terapią ibuprofenem, objawiające się: sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką oraz dezorientacją (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Zaburzenia oka                                                 | Bardzo rzadko  | Zaburzenia widzenia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Bardzo rzadko  | Szumy uszne i zawroty głowy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Zaburzenia sercowe                                             | Bardzo rzadko  | W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych zdarzeń zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).                                                                                                                           |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo rzadko  | Reaktywność dróg oddechowych w tym astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często         | Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, odczucie dyskomfortu w żołądku oraz wymioty.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                | Niezbyt często | Wzdęcia i zaparcia. Owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego objawiające się smolistymi stolcami lub krwawymi wymiotami, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zaostrzenie zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowywano zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie trzustki. |
| Zaburzenia czynności wątroby dróg żółciowych                   | Bardzo rzadko  | Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby lub żółtaczka. W przypadku przedawkowania paracetamolu może nastąpić ostra niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby oraz uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często | Różnego rodzaju wysypki w tym świąd oraz pokrzywka. Obrzęk naczynioruchowy oraz obrzęk twarzy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                | Bardzo rzadko  | Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. Nadmierna potliwość, plamica oraz nadwrażliwość na światło. Złuszczające choroby skóry. Reakcje pęcherzowe, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwice oddzielanie się naskórka.                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                             |                   |                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Częstość nieznana | Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Ostra uogólniona wysypka kropkowa (AGEP).<br>Reakcje nadwrażliwości na światło.                                                                                         |
| Zaburzenia czynności nerek dróg moczowych   | Bardzo rzadko     | Różne postaci objawów działania nefrotoksycznego w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek.                                                                                      |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo rzadko     | Zmęczenie i złe samopoczucie.                                                                                                                                                                                                              |
| Badania diagnostyczne                       | Często            | Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy oraz zmienione parametry wskaźników wątrobowych po podaniu paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika we krwi.      |
|                                             | Niezbyt często    | Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zwiększenie liczby płytek krwi. |
| Zaburzenia metabolizmu odżywiania           | Częstość nieznana | Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową                                                                                                                                                                                                  |

Odnutowywano reakcje nadwrażliwości<sup>1</sup>. Mogą one obejmować (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaktyczne, (b) reakcje ze strony układu oddechowego, np. astmę, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność lub (c) różne reakcje skórne, np. świąd, pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy oraz rzadko, dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym martwicze oddzielania się naskórka oraz rumień wielopostaciowy).

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol, obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową (patrz punkt 4.4). 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 stałe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego proszone są o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych 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

### Paracetamol

Istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby u osób dorosłych po przyjęciu 10 g (co odpowiada 20 tabletkom) lub więcej paracetamolu. U pacjentów, u których występuje jeden lub kilka z niżej wymienionych czynników istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby po przyjęciu 5 g (co odpowiada 10 tabletkom) lub więcej paracetamolu:

- a) w trakcie długotrwałego leczenia karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe.
- b) U osób regularnie spożywających alkohol w ilościach przekraczających dopuszczalne normy.
- c) U osób z możliwym niedoborem glutationu w związku z np. zaburzeniem jedzenia, mukowiscydozą, infekcjami związanymi z HIV, znacznym niedożywieniem lub kacheksją.

### **Objawy**

Objawy przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach obejmują błądź, nudności, wymioty, jądłowstręt oraz ból brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po 12 do 48 godzinach od przedawkowania, kiedy to 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 nerek 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.

### **Postępowanie w przypadku przedawkowania**

W przypadku przedawkowania paracetamolu należy podjąć natychmiastowe działania. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien zostać pilnie skierowany 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.

W przypadku stwierdzenia przedawkowania w ciągu godziny, należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Oznaczenie stężenia paracetamolu w osoczu należy wykonać po 4 lub więcej godzinach od przedawkowania (wcześniejsze pomiary nie są wiarygodne).

W okresie do 24 godzin od przedawkowania paracetamolu można zastosować leczenie N-acetylocysteiną, jednakże najlepszą skuteczność osiąga się w okresie do 8 godzin od przedawkowania. Po tym czasie skuteczność tego antidotum gwałtownie maleje.

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

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

### Ibuprofen

U dzieci jednokrotne przyjęcie dawki powyżej 400 mg/kg mc. może wywołać objawy przedawkowania. U dorosłych dokładna dawka mogąca spowodować takie objawy nie jest precyzyjnie określona.

Okres półtrwania w przypadku przedawkowania wynosi 1,5 do 3 godzin.

### **Objawy**

U większości pacjentów po przyjęciu znacznych ilości leków z grupy NLPZ wystąpią objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólów nadbrzusza lub znacznie rzadziej biegunki. Mogą także wystąpić szумы uszne, ból głowy i krwawienie 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. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużenie czasu protrombinowego/INR, co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność czynników krzepnięcia krwi. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą możliwe jest zaostrzenie objawów.

### **Postępowanie w przypadku 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 od przedawkowania upłynęło mniej niż godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku astmy należy podać leki rozszerzające oskrzela.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, anilidy, paracetamol w połączeniach (z wyłączeniem psycholeptyków). Kod ATC: N02BE51.

Farmakologiczne działanie ibuprofenu i paracetamolu różni się pod względem miejsca i mechanizmu działania. Te komplementarne sposoby działania mają także charakter synergiczny, dzięki czemu produkt wykazuje 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 przekazników takich jak bradykinina. Działanie przeciwbólowe ibuprofenu osiągane jest przez obwodowe hamowanie izoenzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2), a następnie zmniejszenie wrażliwości zakończeń nerwów nocycetywnych. Wykazano również, że ibuprofen hamuje migrację indukowanych limfocytów do obszarów stanu zapalnego. Działanie ibuprofenu jest znaczące w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo w związku ze zdolnością hamowania aktywności COX. Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu polega na ośrodkowym hamowaniu syntezy prostaglandyn w podwzgórzu. Ibuprofen odwracalnie hamuje agregację płytek. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból spowodowany stanem zapalnym, obrzęk oraz gorączkę.

Dane z badań doświadczalnych wskazują, że ibuprofen może hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. W jednym z badań wykazano, 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, obserwuje się osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Ze względu na ograniczone dane jak również trudności w interpretacji danych pochodzących

z badań *in vivo*, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu, natomiast w przypadku doraźnego stosowania ibuprofenu nie przewiduje się istotnej klinicznie interakcji.

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 różnych badań biochemicznych wskazują na 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.

Ibuprofen w skojarzeniu z paracetamolem jest szczególnie skuteczny w leczeniu bólu wymagającego silniejszego działania niż uzyskiwane po zastosowaniu 400 mg ibuprofenu lub 1000 mg paracetamolu osobno, oraz szybszego osiągnięcia efektu przeciwbólowego niż w przypadku zastosowania ibuprofenu.

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem produktu złożonego w modelu ostrego, pooperacyjnego bólu zęba. Badania wykazały, że:

- Tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu wykazują większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ).

Czas trwania działania przeciwbólowego był znacząco dłuższy w przypadku tego produktu (8,4 godziny) niż w przypadku 500 mg paracetamolu (4 godziny,  $p < 0,0001$ ) lub 1000 mg paracetamolu (5,2 godziny,  $p < 0,0001$ ). Ogólna ocena testowanego produktu leczniczego przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia: 88% badanych oceniło lek zawierający ibuprofen i paracetamol jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Ten produkt złożony uzyskał znacząco lepsze rezultaty niż *ibuprofen w dawce 200 mg lub paracetamol w dawce 500 mg i 1000 mg* ( $p < 0,0001$  we wszystkich przypadkach).

Jedna tabletka powlekana zawierająca 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu zapewnia skuteczniejsze działanie przeciwbólowe niż produkt złożony zawierający 1000 mg paracetamolu + 30 mg fosforanu kodeiny ( $p = 0,0001$ ) oraz nie mniejsze działanie przeciwbólowe niż połączenie 400 mg ibuprofenu + 25,6 mg fosforanu kodeiny.

Tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu zaczynają działać szybko, a ich „potwierdzone odczuwalne działanie przeciwbólowe” osiągane jest przy medianie 15,6 minut (1 tabletka) lub 18,3 minut (2 tabletki), czyli szybciej niż w przypadku 200 mg ibuprofenu (30,1 minut,  $p < 0,001$ ), 400 mg ibuprofenu (23,8 minuty,  $p = 0,0001$ ) i 500 mg paracetamolu (23,7 minuty,  $p = 0,0001$ ). „Silniejsze działanie przeciwbólowe” w przypadku produktu leczniczego zostało osiągnięte przy medianie 39,3 minuty (1 tabletka) lub 44,6 minuty (2 tabletki), czyli znacznie szybciej niż w przypadku 200 g ibuprofenu (80,0 minut,  $p < 0,0001$ ), 400 mg ibuprofenu (70,5 minuty,  $p = 0,0001$ ), 500 mg paracetamolu (50,4 minuty,  $p = 0,001$ ) oraz 1000 mg paracetamolu (45,6 minuty,  $p < 0,05$ ).

Inne randomizowane, kontrolowane placebo badania z podwójnie ślełą próbą z zastosowaniem produktu złożonego w modelu ostrego, pooperacyjnego bólu zęba wykazały, że:

- Tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu wykazują większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) lub 400 mg ibuprofenu ( $p < 0,05$ ).
- Działanie przeciwbólowe produktu złożonego utrzymywało się znacząco dłużej (9,1 godziny) niż w przypadku 500 mg paracetamolu (4 godziny) lub 1000 mg paracetamolu (5, 2 godziny).

- Ogólna ocena testowanego produktu leczniczego przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia: 93,2% badanych oceniło lek zawierający ibuprofen i paracetamol jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Skuteczność produktu złożonego jest znacząco wyższa niż w przypadku 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ).

Przeprowadzone badanie kliniczne z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, dotyczące stosowania tabletek powlekanych zawierających 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu w leczeniu przewlekłego bólu kolana wykazało, że:

- Tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu wykazują większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu podczas krótkotrwałego ( $p < 0,01$ ) oraz długotrwałego stosowania ( $p < 0,01$ ).
- Ogólna ocena produktu przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia. 60,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały” w długotrwałym leczeniu bólu kolana. Tabletki powlekane zawierające 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu zapewniły znacząco lepsze rezultaty niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,001$ ).

Jedna tabletka powlekana zawierająca 200 mg ibuprofenu + 500 mg paracetamolu zapewnia skuteczniejszy efekt przeciwbólowy niż produkt złożony zawierający 1000 mg paracetamolu + 30 mg fosforanu kodeiny ( $p = 0,0001$ ) oraz połączenie 400 mg ibuprofenu + 25,6 mg fosforanu kodeiny ( $p = 0,0001$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Ibuprofen wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i tworzy silne wiązania z białkami osocza. Ibuprofen przenika do płynu maziowego. Ibuprofen z tabletek zawierających 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu jest wykrywany w osoczu po upływie 5 minut oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1 do 2 godzin po podaniu na pusty żołądek. W przypadku podania produktu leczniczego w trakcie posiłku, szczytowe 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 oparciu o ograniczone dane można stwierdzić, że ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych dawkach.

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 z tabletek zawierających 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu 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. W przypadku podania produktu leczniczego w trakcie posiłku, maksymalne 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 - glukuronidów i siarczanów, w około 10% w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% wydalone jest w postaci niezmienionego paracetamolu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin.

Mniej ważny 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.

Nie obserwowano 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, aby osiągnąć 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 na podstawie rozległego doświadczenia klinicznego w leczeniu ludzi. Brak jest nowych danych nieklinicznych istotnych dla osoby przepisującej produkt leczniczy, innych niż dane, które zostały przedstawione w tej Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Paracetamol: Nie są dostępne konwencjonalne badania zgodne z obecnie przyjętymi normami oceny toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Skrobia kukurydziana  
Krospowidon (Typ A)  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Powidon K-30  
Skrobia, żelowana kukurydziana  
Talk  
Kwas stearynowy

#### Otoczka

Alkohol poliwinylowy  
Talk  
Makrogol 3350  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 lub 32 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

US Pharmacia Sp. z o.o.  
ul. Ziębicka 40  
50-507 Wrocław

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25910

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22-06-2020

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**