

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kivenul, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 500 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (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

Krótkotrwałe leczenie objawowe lekkiego do umiarkowanego bólu.

Kivenul jest szczególnie odpowiedni w leczeniu bólu, który nie ustąpił po zastosowaniu ibuprofenu lub paracetamolu osobno.

Produkt leczniczy Kivenul jest przeznaczony dla osób dorosłych w wieku powyżej 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, lub jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 3 dni. Ten produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania i nie zaleca się jego stosowania dłużej niż przez 3 dni.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Jedna tabletki do 3 razy na dobę. Należy zachować co najmniej 6-godzinną przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami.

Jeśli pojedyncze dawki w postaci 1 tabletki nie spowodowały ustąpienia objawów, można przyjąć maksymalnie 2 tabletki do trzech razy na dobę. Należy zachować co najmniej 6-godzinną przerwę pomiędzy kolejnymi dawkami.

Maksymalna dawka wynosi 6 tabletek (1200 mg ibuprofenu, 3000 mg paracetamolu) w ciągu 24 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana żadna szczególna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jeżeli zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) uważa się za konieczne, należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną przez możliwie najkrótszy czas. Podczas stosowania NLPZ należy regularnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje krwawienie z przewodu pokarmowego.

Dzieci i młodzież

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (wskaźnik przesączania kłębuszkowego 10-50 mL/minutę), pojedyncza dawka nie powinna przekraczać 500 mg paracetamolu (1 tabletka), a przerwa pomiędzy pojedynczymi dawkami powinna wynosić co najmniej 6 godzin. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, patrz punkt 4.3.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć przerwy pomiędzy dawkami. Dobowa dawka nie powinna przekraczać 2 g paracetamolu (4 tabletki). Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3.

Dobowa dawka paracetamolu nie powinna przekraczać 2 g (4 tabletki) także w następujących sytuacjach klinicznych:

- dorośli o masie ciała poniżej 50 kg,
- przewlekła choroba alkoholowa,
- odwodnienie,
- przewlekłe niedożywienie.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy popijać wodą.

Produkt leczniczy Kivenul należy przyjmować z posiłkiem, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych.

4.3 Przeciwwskazania

Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów z występującymi w przeszłości reakcjami nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, napad astmy, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka) wywołanymi podaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ);
- u pacjentów z czynną lub występującą w przeszłości, nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy i (lub) krwotokiem z przewodu pokarmowego (co najmniej 2 odrębne przypadki potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia);
- u pacjentów z występującym w przeszłości krwawieniem z przewodu pokarmowego lub perforacją, związanymi z leczeniem NLPZ;
- u pacjentów z krwawieniami z naczyń mózgowych lub innymi czynnymi krwawieniami;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA), patrz punkt 4.4;
- u pacjentów z niewyjaśnionymi zaburzeniami hematopoezy;
- u pacjentów z ciężkim odwodnieniem (wywołanym przez wymioty, biegunkę lub niedostateczną podaż płynów);
- w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol – zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5);

- w ostatnim trymestrze ciąży, ze względu na ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu z możliwością wystąpienia nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.6).
- u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ibuprofen

Ryzyko działań niepożądanych można zmniejszyć, przyjmując produkt leczniczy w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz niżej: ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego).

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

Jednoczesne stosowanie z NLPZ, w tym wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, zwiększa ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5) i należy tego unikać.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku zwiększa się częstość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, szczególnie krwawień z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z określonymi stanami:

- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryń (np. ostra porfiria przerywana),
- odwodnienie,
- bezpośrednio po dużym zabiegu chirurgicznym.

Ciężkie ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwowano bardzo rzadko.

Należy przerwać leczenie po wystąpieniu pierwszych oznak reakcji nadwrażliwości po przyjęciu/podaniu ibuprofenu. Fachowy personel musi włączyć odpowiednie działania medyczne zgodnie z objawami.

U pacjentów z astmą, sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, obrzękiem śluzówki nosa (np. polipy nosa), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc lub przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych (zwłaszcza jeśli jest to związane z objawami przypominającymi alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa), reakcje na NLPZ, takie jak zaostrzenie astmy (tzw. nietolerancja na leki przeciwbólowe i (lub) astma wywołana lekami przeciwbólowymi), obrzęk Quincke'go lub pokrzywka, występują częściej niż u innych pacjentów. Należy zachować szczególną ostrożność u tych pacjentów (gotowość do udzielenia pomocy). Dotyczy to również pacjentów uczulonych na inne substancje, np. z reakcjami skórными, świądem lub pokrzywką.

Podczas stosowania NLPZ działania niepożądane związane z substancją czynną, szczególnie te, które dotyczą przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego, mogą być szczególnie zwiększone w wyniku jednoczesnego spożywania alkoholu.

Zaburzenia oddychania

Informowano, że u pacjentów z występującą aktualnie lub w przeszłości astmą oskrzelową lub alergią leki z grupy NLPZ wywoływały skurcz oskrzeli.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia czynności nerek i wątroby

Podanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i wywołać zaburzenia czynności nerek. W grupie zwiększonego ryzyka takich reakcji znajdują się pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności serca, zaburzeniami czynności wątroby, pacjenci przyjmujący leki moczopędne oraz pacjenci w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.3).

Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których rozwija się ciężka niewydolność nerek (patrz punkt 4.3).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano zatrzymywanie płynów i występowanie obrzęków, dlatego pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie należy odpowiednio obserwować i wydawać odpowiednie zalecenia.

Dane z badań klinicznych wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym, badania epidemiologiczne nie wskazują, że stosowanie ibuprofenu w małej dawce (np. ≤ 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększonym ryzykiem tętniczych incydentów zakrzepowych.

Leczenie ibuprofenem należy stosować wyłącznie po starannym rozważeniu w przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasy II-III wg NYHA), rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych, przy czym należy unikać stosowania dużych dawek (2400 mg/dobę).

Należy starannie rozważyć rozpoczęcie długotrwałego leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane jest stosowanie dużych dawek ibuprofenu (2400 mg/dobę).

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie i perforacja

W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, mogące zakończyć się zgonem, które występowały w dowolnym momencie leczenia, również bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe podczas stosowania większych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów, u których konieczne jest jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym, np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z powikłaniami ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające ibuprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie, leczenie należy przerwać.

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna) ze względu na możliwość zaostrzenia przebiegu choroby (patrz punkt 4.8).

Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju jądowego zapalenia

opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

Ciężkie reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne (niektóre z możliwym skutkiem śmiertelnym), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były bardzo rzadko opisywane w związku z zastosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko takich reakcji jest prawdopodobnie największe w początkowym okresie leczenia – w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Po wystąpieniu pierwszych oznak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego.

Wyjątkowo, przyczyną ciężkich zakaźnych powikłań dotyczących skóry i tkanek miękkich może być ospa wietrzna (*varicella*). Dotychczas, nie można wykluczyć udziału NLPZ w zaostrzeniu tych zakażeń. Dlatego zaleca się unikanie stosowania ibuprofenu w przypadku ospy wietrznej.

Zaburzenia płodności u kobiet

Patrz punkt 4.6.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ibuprofen 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 ibuprofen stosowany jest z powodu bólu związanego z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Zaburzenia krzepnięcia

Ibuprofen może czasowo hamować agregację płytek krwi (agregację trombocytów). Dlatego też należy uważnie obserwować pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia.

Ból głowy spowodowany nadużywaniem leków

Długotrwałe stosowanie jakichkolwiek leków przeciwbólowych z powodu bólów głowy może je nasilać. W przypadku podejrzenia lub pewności, że taka sytuacja ma miejsce, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarskiej i przerwać stosowanie produktu leczniczego. Pacjentów, których często lub codziennie boli głowa pomimo (lub z powodu) regularnego przyjmowania leków przeciwbólowych należy podejrzewać o bóle głowy spowodowane nadużywaniem leków.

Inne uwagi

Ogólnie, nałogowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, zwłaszcza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwbólowymi, może spowodować trwałe uszkodzenie nerek i ryzyko niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna). Ryzyko to może się zwiększyć w trakcie wysiłku fizycznego z towarzyszącą utratą soli i odwodnieniem. Z tego powodu należy unikać takiego postępowania.

Paracetamol

Należy zachować ostrożność, jeśli paracetamol jest stosowany u pacjentów z:

- zaburzeniami czynności nerek,
- zaburzeniami czynności wątroby,
- zespołem Gilberta,
- ostrym zapaleniem wątroby,
- niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej,
- niedokrwistością hemolityczną,
- nadużywaniem alkoholu/przewlekłą chorobą alkoholową,
- przewlekłym niedożywieniem, niskim wskaźnikiem masy ciała, jadłowstrętem,
- odwodnieniem,
- jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które wpływają na czynność wątroby (patrz punkt 4.5).

W przypadku przedawkowania występuje zwiększone ryzyko uszkodzenia wątroby. Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z poalkoholową chorobą wątroby bez marskości. W razie przedawkowania należy natychmiast zasięgnąć porady medycznej, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia opóźnionego, ciężkiego uszkodzenia wątroby. W przypadku przewlekłej choroby alkoholowej należy zachować ostrożność (patrz także punkt 4.2). Podczas leczenia paracetamolem nie należy spożywać alkoholu.

Pacjentów należy ostrzec, aby nie stosowali jednocześnie innych produktów zawierających paracetamol ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby w przypadku przedawkowania (patrz punkty 4.3 i 4.9).

Pojedyncze podanie wielokrotności maksymalnej dawki dobowej paracetamolu może poważnie uszkodzić wątrobę. W takich przypadkach utrata przytomności nie występuje. Jednak w przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko poważnego, opóźnionego i nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Podstawowe choroby wątroby zwiększają ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z paracetamolem. Pacjenci, u których wystąpiły zaburzenia czynności wątroby lub nerek, powinni zasięgnąć porady lekarza przed zastosowaniem tego produktu leczniczego.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów wykazujących objawy pogorszenia czynności wątroby. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których rozwinie się ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.3).

Stosowanie paracetamolu u pacjentów z niedoborem glutationu może zwiększyć ryzyko kwasicy metabolicznej (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 zaburzenie czynności nerek i posocznica lub u pacjentów z niedożywieniem i 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.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Paracetamol może mieć wpływ na oznaczanie stężenia kwasu moczowego w surowicy wykorzystujące kwas fosforowolframowy oraz stężenie glukozy we krwi przy użyciu peroksydazy i oksydazy glukozowej.

Badania moczu

Paracetamol w dawkach terapeutycznych może wpływać na oznaczenie kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) w moczu powodując wyniki fałszywie dodatnie. Fałszywe oznaczenia można wyeliminować poprzez unikanie przyjmowania paracetamolu kilka godzin przed i w trakcie zbierania próbki moczu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol - zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Jeśli lekarz nie zalecił inaczej, ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany z innymi produktami leczniczymi zawierającymi ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, salicylany lub z jakimkolwiek innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), ponieważ mogą one zwiększyć ryzyko działań

niepożądanych.

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające ibuprofen i NLPZ) powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w skojarzeniu z:

- lekami przeciwzakrzepowymi: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).
- lekami przeciwnadciśnieniowymi (inhibitorami ACE, beta-adrenolitykami i antagonistami receptora angiotensyny II) oraz lekami moczopędnymi: NLPZ mogą osłabiać ich działanie. U niektórych pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE, beta-adrenolityka lub antagonisty receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę, może prowadzić do dalszego pogorszenia funkcji nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która zwykle jest odwracalna. Dlatego należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych produktów leczniczych, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo w dalszych etapach terapii. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ. Jednoczesne podawanie ibuprofenu i leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do hiperkalemii (zaleca się sprawdzenie stężenia potasu w surowicy).
- lekami przeciwpłytkowymi i wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- kwasem acetylosalicylowym: Jednoczesne podawanie ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego na ogół nie jest zalecane ze względu na ryzyko nasilonych działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek jednocześnie stosowanego kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować na sytuacje kliniczne, 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: NLPZ mogą nasilać objawy niewydolności serca, zmniejszać przesączanie kłębuszkowe (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu. Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z digoksyną może zwiększać stężenie digoksyny w surowicy. Kontrola poziomu digoksyny w surowicy z reguły nie jest wymagana przy prawidłowym stosowaniu (maksymalnie przez 3 dni).
- kolestyraminą: jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kolestyraminy może zmniejszać wchłanianie ibuprofenu w przewodzie pokarmowym. Znaczenie kliniczne nie jest jednak znane.
- cyklosporyną: zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.
- kortykosteroidami: zwiększone ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia (patrz punkt 4.4)
- lekami moczopędnymi: zmniejszenie działania moczopędnego. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ.
- litem: zmniejszona eliminacja litu. Kontrola poziomu litu w surowicy z reguły nie jest wymagana przy prawidłowym stosowaniu (maksymalnie przez 3 dni).
- metotreksatem: Istnieją dowody na potencjalny wzrost stężenia metotreksatu w osoczu. Podawanie ibuprofenu w ciągu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i zwiększenia jego toksycznego działania.
- mifeprystonem: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po przyjęciu mifeprystonu, gdyż NLPZ mogą osłabiać jego działanie.
- fenytoiną: Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z fenytoiną może zwiększać stężenie fenytoiny w surowicy. Kontrola poziomu fenytoiny w surowicy z reguły nie jest wymagana przy prawidłowym stosowaniu (maksymalnie przez 3 dni).
- antybiotykami z grupy chinolonów: dane z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związane ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
- pochodne sulfonilomocznika: Badania kliniczne wykazały interakcje między NLPZ a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Rzadkie przypadki hipoglikemii zgłaszano u pacjentów, którym jednocześnie podawano pochodną sulfonilomocznika i ibuprofen.

Zaleca się sprawdzenie stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności podczas jednoczesnego przyjmowania.

- takrolimusem: możliwe zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności w przypadku stosowania leków z grupy NLPZ z takrolimusem.
- zydowudyną: możliwe zwiększenie ryzyka toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z zydowudyną. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko krwawienia do stawu oraz powstawania krwiaków u pacjentów z hemofilią zakażonych HIV, leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.
- aminoglikozydami: NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.
- probenecydem i sulfinpirazonem: Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
- inhibitorami CYP2C9: Jednoczesne podawanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększać ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitorami CYP2C9) wykazano zwiększoną ekspozycję na (S)-(+)-ibuprofen o około 80 do 100%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu w przypadku równoczesnego podawania inhibitorów CYP2C9, szczególnie w przypadku podawania dużych dawek ibuprofenu z worykonazolem lub flukonazolem.
- ekstraktami ziołowymi: miłorząb japoński może nasilać ryzyko krwawienia podczas stosowania NLPZ.

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

- chloramfenikolem: zwiększone stężenie chloramfenikolu w osoczu
- kolestyraminą: zmniejszenie przez kolestyraminę szybkości wchłaniania paracetamolu. Z tego względu, jeśli wymagane jest maksymalne działanie przeciwbólowe, kolestyraminy nie należy przyjmować w ciągu godziny od przyjęcia tego produktu leczniczego.
- substancjami czynnymi wzmagającymi opróżniania żołądka, m.in. metoklopramidem i domperidonem: Wchłanianie paracetamolu jest zwiększone. Substancjami czynnymi zmniejszającymi opróżnianie żołądka: Wchłanianie paracetamolu może być zmniejszone przez substancje czynne, które zmniejszają opróżnianie żołądka, np. propantelina, leki przeciwdepresyjne o właściwościach antycholinergicznym oraz narkotyczne leki przeciwbólowe.
- warfaryną/lekami przeciwzakrzepowymi: długotrwale, regularne stosowanie paracetamolu może nasilać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny i innych kumaryn, a tym samym zwiększać ryzyko krwawienia; sporadyczne stosowanie nie ma istotnego znaczenia klinicznego.
- zydowudyną: zwiększone ryzyko neutropenii. Dlatego paracetamol i zydowudynę należy podawać jednocześnie wyłącznie na zalecenie lekarza.
- probenecydem: koniugacja paracetamolu z kwasem glukuronowym jest zahamowana, co prowadzi do zmniejszenia klirensu paracetamolu o około 50%. U pacjentów przyjmujących jednocześnie probenecyd należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.
- substancjami hepatotoksycznymi (patrz punkt 4.4) lub produktami leczniczymi, które indukują aktywność mikrosomalnych enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.9): Hepatotoksyczne działanie paracetamolu może być wzmocnione w wyniku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, które wpływają na wątrobę, takich jak barbiturany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i alkohol.
- U pacjentów otrzymujących izoniazyd w monoterapii lub z innymi produktami leczniczymi przeciw gruźlicy zgłaszano ciężką hepatotoksyczność po zastosowaniu paracetamolu w dawkach terapeutycznych lub po umiarkowanym przedawkowaniu.
- flukloksacyliną: Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ibuprofenu z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg u kobiet w ciąży.

Dane związane z obecnością ibuprofenu:

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka lub płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków oraz do obumierania zarodka lub płodu. U zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy dodatkowo odnotowano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie (ang. *oligohydramnios*) wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Dlatego w I i II trymestrze ciąży, nie należy stosować ibuprofenu jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen stosowany jest u kobiet usiłujących zajść w ciążę lub u kobiet w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, należy podawać możliwie najmniejszą dawkę przez możliwie najkrótszy czas. Należy rozważyć monitorowanie przedporodowe w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na ibuprofen przez kilka dni począwszy od 20 tygodnia ciąży. Ibuprofen należy odstawić w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn stosowane w III trymestrze ciąży mogą narazić płód na:

- toksyczne działanie na układ sercowy i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej),

przyjmowane pod koniec ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu małych dawek;
- zahamowanie skurczów macicy, które prowadzi do opóźnienia lub przedłużenia porodu.

Z tego względu stosowanie produktu Kivenul w III trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Dane związane z obecnością paracetamolu:

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że paracetamol nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodu lub 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 dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią

Ibuprofen oraz jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych ilościach (0,0008% dawki podanej matce) do mleka kobiecego. Przerwanie karmienia piersią nie jest zwykle konieczne podczas krótkotrwałego stosowania ibuprofenu w zalecanej dawce, ponieważ nie został dotychczas poznany szkodliwy wpływ leku na niemowlę.

Po doustnym podaniu paracetamol przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Na podstawie opublikowanych danych nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią. Dlatego paracetamol może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Istnieją ograniczone dowody na to, że leki hamujące cyklooksygenazę i (lub) syntezę prostaglandyn

mogą zaburzać płodność kobiet poprzez wpływ na owulację i nie są zalecane u kobiet próbujących zajść w ciążę. Jest to odwracalne po zaprzestaniu leczenia. U kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub będących w trakcie badania niepłodności należy rozważyć odstawienie produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Kivenul wywiera niewielki 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. Pacjenci, u których wystąpią te objawy, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne z zastosowaniem ibuprofenu z paracetamolem nie wykazały żadnych działań niepożądanych innych niż obserwowane po zastosowaniu ibuprofenu lub paracetamolu podawanych osobno.

W przypadku poniższych działań niepożądanych należy wziąć pod uwagę, że są one zależne głównie od dawki i różnią się międzyosobniczo.

Najczęściej obserwowane objawy niepożądane dotyczą układu pokarmowego. Może wystąpić choroba wrzodowa, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Podczas leczenia obserwowano występowanie nudności, wymiotów, biegunki, wzdęć, zaparć, objawów dyspeptycznych, bólu brzucha, smolistych stolców, krwawych wymiotów, wrzodziejącego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej donoszono o wystąpieniu zapalenia błony śluzowej żołądka. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego jest w szczególności zależne od zakresu dawek oraz od czasu stosowania.

W związku z leczeniem NLPZ zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Z badań klinicznych i epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg/dobę), może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zatorowo-zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem ibuprofenu w monoterapii lub paracetamolu w monoterapii wymieniono poniżej. Uszeregowano je według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: 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 ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Zaostrzenie stanu zapalnego związanego z zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi) Ciężkie infekcje skórne i powikłania tkanek miękkich podczas infekcji ospy wietrznej (w wyjątkowych przypadkach)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego ¹

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyst często	Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. ² Mogą one obejmować niespecyficzne reakcje alergiczne oraz anafilaksję.
		Pokrzywka i świąd
	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, reakcje psychotyczne, halucynacje
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyst często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność, pobudzenie, drażliwość, uczucie zmęczenia
	Rzadko	Parestezje, zaburzenia snu
	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ⁴ , zapalenie nerwu wzrokowego, senność
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia. Każdy pacjent z dolegliwościami oka powinien mieć wykonane badanie okulistyczne.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego, utrata słuchu
Zaburzenia serca	Często	Obrzęki
	Bardzo rzadko	Niewydolność serca, kołatanie serca, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze, zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Nadwrażliwość układu oddechowego, w tym astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli, duszność ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, wzdęcia, zaparcia, zgaga i niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która w wyjątkowych przypadkach może powodować anemię.
	Niezbyst często	Wrzody żołądka i jelit, potencjalnie z krwawieniem i perforacją lub krwotokiem z przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty ⁵ , wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna ⁶ , zapalenie błony śluzowej żołądka
	Bardzo rzadko	Zapalenie przełyku; zapalenie trzustki; tworzenie się struktur przepuklin jelitowych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie w wyniku długotrwałego leczenia, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby, żółtaczka ⁷
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne pocenie się
	Niezbyt często	Wysypki różnego rodzaju ²
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje skórne. Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i toksyczna nekroliza naskórka ² , złuszczone choroby skóry, plamica, łysienie
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Uszkodzenie miąższu nerek (martwica brodawek)
	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnej postaci, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, ostra i przewlekła niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Wyczerpanie, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby w związku ze stosowaniem paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, kinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby płytek krwi.
	Rzadko	Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych:

¹ Przykłady obejmują: agranulocytozę, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, neutropenię, pancytopenię i małopłytkowość. Pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, znaczne wyczerpanie, niewyjaśnione krwawienia i powstawanie siniaków oraz krwawienie z nosa.

² Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Mogą one obejmować (a) niespecyficzne reakcje alergiczne i reakcje anafilaktyczne, (b) nadaktywność dróg oddechowych, np. astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, lub (c) różnego rodzaju reakcje skórne, np. świąd, pokrzywka, obrzęk naczyń ruchomych i, rzadziej, dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

³ 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 Patomechanizm jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanego lekami nie został w pełni poznany. Dostępne dane dotyczące jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z NLPZ wskazują jednak na reakcję nadwrażliwości (z powodu czasowego związku z

przyjmowaniem produktu leczniczego i zniknięciem objawów po zaprzestaniu jego stosowania. Co istotne, podczas leczenia ibuprofenem obserwowano pojedyncze przypadki jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej), którym towarzyszyły takie objawy, jak: sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

⁵ Czasami zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

⁶ Patrz punkt 4.4.

⁷ Po przedawkowaniu paracetamol może spowodować ostrą niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

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 181 C, 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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Ibuprofen

U dzieci jednorazowe przyjęcie dawki powyżej 400 mg/kg mc. ibuprofenu może wywołać objawy przedawkowania. U osób dorosłych zależność efektu od dawki jest mniej wyraźna.

Okres półtrwania ibuprofenu po przedawkowaniu wynosi od 1,5 do 3 godzin.

Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból brzucha lub biegunkę. Możliwy jest również oczopląs, niewyraźne widzenie, szum w uszach, splątanie, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W poważniejszych zatruciach obserwuje się toksyczność w ośrodkowym układzie nerwowym, objawiającą się zawrotami głowy pochodzenia obwodowego i ośrodkowego, sennością, pobudzeniem, nadmierną patologiczną sennością (ang. *somnolence*), dezorientacją, utratą przytomności lub śpiączką. Sporadycznie występują drgawki. Długotrwałe stosowanie w dawkach większych niż zalecane lub przedawkowanie może prowadzić do kwasicy kanalików nerkowych i hipokaliemii. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużenie czasu protrombinowego (INR), co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność czynników krzepnięcia krwi. Mogą wystąpić ostre zaburzenia czynności nerek, uszkodzenie wątroby, hipotermia, niedociśnienie, depresja oddechowa i sinica. U osób z astmą oskrzelową możliwe jest zaostrzenie objawów.

Postępowanie

Należy prowadzić leczenie objawowe i podtrzymujące, obejmujące utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz monitorowanie czynności serca oraz parametrów życiowych do czasu ich ustabilizowania. Jeśli od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki ibuprofenu nie upłynęła 1 godzina, należy rozważyć podanie doustne węgla aktywnego. W przypadku występowania częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. Pacjentom z astmą należy podać leki rozszerzające oskrzela.

Paracetamol

U osób dorosłych po przyjęciu 10 g paracetamolu (co odpowiada 20 tabletkom) lub więcej istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. Przyjęcie 5 g paracetamolu (co odpowiada 10 tabletkom) lub więcej może prowadzić do uszkodzenia wątroby, jeśli u pacjenta występuje przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka:

- a) długotrwałe leczenie karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, produktami zawierającymi ziele dziurawca lub innymi produktami leczniczymi indukującymi

- enzymy wątrobowe;
- b) regularne nadużywanie alkoholu;
 - c) prawdopodobny niedobór glutationu, np. z powodu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia HIV, głodzenia, wyniszczenia.

Objawy

Objawy przedawkowania występują zazwyczaj w ciągu pierwszych 24 godzin i obejmują: błądź, nudności, wymioty, jadłowstręć oraz ból brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą się ujawnić po upływie 12 do 48 godzin od przyjęcia leku, gdyż po tym czasie pojawiają się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W ciężkich zatruciach zaburzenia czynności wątroby mogą postępować do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, objawiającej się silnym bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem, nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Postępowanie

Postępowanie przy przedawkowaniu paracetamolu wymaga natychmiastowego leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjenci powinni w trybie pilnym zgłosić się do szpitala w celu uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej. Objawy mogą być ograniczone do nudności lub wymiotów i mogą nie odzwierciedlać ciężkości przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów. Postępowanie powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi leczenia.

Jeśli od przedawkowania upłynęła nie więcej niż 1 godzina, należy rozważyć podanie węgla aktywnego. Stężenie paracetamolu w osoczu powinno być mierzone po co najmniej 4 godzinach od jego przyjęcia (stężenia mierzone wcześniej są niewiarygodne).

Leczenie N-acetylocysteiną może być zastosowane przed upływem 24 godzin od przyjęcia paracetamolu; jej największe działanie ochronne uzyskuje się do 8 godzin po zażyciu. Po tym czasie skuteczność odtrutki zmniejsza się znacząco.

W razie konieczności N-acetylocysteinę należy podać dożylnie, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeśli u pacjenta nie występują wymioty, odpowiednią alternatywą do zastosowania w odległym miejscu, poza szpitalem, może być doustnie podana metionina.

Postępowanie w przypadku pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności wątroby występującymi po czasie dłuższym niż 24 godziny od przedawkowania, powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paracetamol, produkty złożone (bez psycholeptyków)
kod ATC: N02BE51

Mechanizm działania

Działanie farmakologiczne ibuprofenu i paracetamolu różni się pod względem miejsca oraz mechanizmu działania. Uzupełniające się mechanizmy działania wykazują efekt synergiczny, co skutkuje uzyskaniem większego efektu przeciwbólowego i przeciwgorączkowego niż w przypadku stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

Pomimo, że dokładny mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie został całkowicie wyjaśniony, wydaje się, że zmniejsza on ból poprzez podniesienie progu bólowego. Możliwy mechanizm działania obejmuje zahamowanie szlaku tlenu azotu, w którym uczestniczą różnego rodzaju receptory neurotransmiterów, w tym N-metylo-D-asparaginian i substancja P. Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego, wykazuje przeciwbólowe, przeciwzapalne oraz

przeciwgorączkowe działanie. Działanie leku jako NLPZ wynika z hamującego wpływu na enzym cyklooksygenazę, co prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu wynika z ośrodkowego hamowania prostaglandyn w podwzgórzu. Ibuprofen hamuje w sposób odwracalny agregację płytek krwi. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból, obrzęk i gorączkę związane z zapaleniem.

Dane z badań eksperymentalnych wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować wpływ na agregację płytek stosowanego jednocześnie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce. W jednym z badań, w którym podawano pojedynczą dawkę ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) lub 30 minut po jej podaniu, wystąpiło osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy można ekstrapolować te dane na sytuacje kliniczne, nie można wykluczyć wpływu regularnego, długotrwałego stosowania ibuprofenu na kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce. Uważa się, że w przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu nie jest prawdopodobne żadne klinicznie istotne działanie (patrz punkt 4.5).

Skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność kliniczną połączenia ibuprofenu w dawce 200 mg z paracetamolem w dawce 500 mg badano w bólu ostrym i przewlekłym.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, 735 pacjentów z pooperacyjnym bólem zębów leczono ½, 1 lub 2 tabletkami produktu złożonego lub paracetamolem lub ibuprofenem w monoterapii lub placebo.

- Skuteczność pojedynczej dawki oceniano za pomocą SPRID 0-8 (różnica sumy ulgi w bólu i intensywności bólu od 0 do 8 godzin). Wyniki wskazują, że jednorazowa dawka kombinacji w postaci 1 tabletki była bardziej skuteczna niż placebo, 500 i 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) i 200 mg ibuprofenu ($p = 0,0001$). Podobnie, pojedyncza 2-tabletkowa dawka kombinacji była bardziej skuteczna niż placebo, 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofenu ($p = 0,0221$). Jedna tabletka produktu złożonego była bardziej skuteczna niż ½ tabletki ($p = 0,0189$), ale nie różniła się znacząco od 2 tabletek produktu złożonego.
- Skuteczność wielokrotnych dawek produktu złożonego (przyjmowanych w odstępie co najmniej 8 godzin) oceniano jako „liczbę ukończonych 24 godzin z ≤ 1 lekiem ratunkowym” (0, 1, 2, 3 okresy) 72 godziny po zabiegu, przy dobrym samopoczuciu pacjentów. Wyniki wskazują, że wielokrotne dawki produktu złożonego (½, 1 i 2 tabletki) były bardziej skuteczne niż placebo (wszystkie $p < 0,0001$).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, aktywnym, kontrolowanym badaniu klinicznym 892 pacjentów z przewlekłym bólem kolana leczono 1 lub 2 tabletkami produktu złożonego lub 1000 mg paracetamolu lub 400 mg ibuprofenu w monoterapii przez 13 tygodni (TID).

- Krótkoterminowa skuteczność została oceniona za pomocą podskali WOMAC dla bólu (0-100 mm VAS) w dniu 10. Wyniki wskazują, że dwie tabletki (nie 1 tabletka) kombinacji były bardziej skuteczne niż 1000 mg paracetamolu (-5,3 [-8,5, -2,1]; $p = 0,0012$), ale nie różniły się istotnie od 400 mg ibuprofenu.
- Skuteczność długoterminową oceniono w 13. tygodniu jako zadowolenie pacjentów z badanego leku (5-punktowy Likert; 1 = doskonały, 5 = niedopuszczalny).

Wyniki wskazują, że w dłuższej perspektywie pacjenci byli bardziej zadowoleni z kombinacji (1 i 2 tabletki) w porównaniu do 1000 mg paracetamolu (-0,28 [-0,51, -0,05], $p = 0,0152$ i -0,43 [-0,66, -0,20], $p = 0,0002$, odpowiednio), ale nie w porównaniu z 400 mg ibuprofenu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen

Wchłanianie

Ibuprofen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego i w znacznym stopniu wiąże się z białkami

osocza. Przenika do płynu maziowego. Po przyjęciu na pusty żołądek pojedynczej dawki doustnej paracetamolu z ibuprofenem w tabletkach o mocy 500 mg + 200 mg stężenie całkowitego ibuprofenu w osoczu ($C_{\max}$) zostało osiągnięte w ciągu 75 minut. Średnia wartość AUC i $C_{\max}$ w osoczu dla całkowitego ibuprofenu (R- i S-ibuprofen) wyniosła odpowiednio 61,467 $\mu\text{g h/mL}$ i 17,537 $\mu\text{g/mL}$. Gdy paracetamol z ibuprofenem w tabletkach o mocy 500 mg + 200 mg przyjmowano z jedzeniem, maksymalne stężenie S-ibuprofenu w osoczu wyniosło 8,934 $\mu\text{g/mL}$ i zostało osiągnięte po 80 minutach. Wartość AUC wyniosła 33,985 $\mu\text{g h/mL}$.

Metabolizm i eliminacja

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, pierwotnie wydalanych przez nerki w postaci wolnej lub sprzężonej, razem z nieznaczną ilością niezmienionego ibuprofenu. Wydalanie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

W ograniczonych badaniach ibuprofen był obecny w mleku kobiecym w bardzo małych stężeniach.

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

Paracetamol

Wchłanianie

Paracetamol łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Wiązanie z białkami osocza jest nieznaczne przy typowych stężeniach terapeutycznych, jednak jest ono zależne od dawki. Maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu po podaniu na pusty żołądek tabletek paracetamolu z ibuprofenem o mocy 500 mg + 200 mg osiągane jest po 30 minutach. Średnie wartości AUC i $C_{\max}$ w osoczu dla paracetamolu wyniosły odpowiednio 27,157 $\mu\text{g h/mL}$ i 8,969 $\mu\text{g/mL}$. Gdy paracetamol z ibuprofenem w tabletkach 500 mg + 200 mg przyjmowano z jedzeniem, maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu wyniosło 5,762 $\mu\text{g/mL}$ i wystąpiło po 1 godzinie. Wartość AUC wyniosła 23,555 $\mu\text{g h/mL}$.

Metabolizm i wydalanie

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydalany w moczu głównie w postaci sprzężonej, jako glukuronidy i siarczany, a około 10% wydalane jest w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu jest wydalane w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin.

Mniej ważny hydroksylowany metabolit, wytwarzany zwykle w bardzo małych ilościach w wątrobie przy udziale oksydaz o mieszanej funkcji i neutralizowany przez sprzężanie z wątrobowym glutationem, może się kumulować w przypadku przedawkowania paracetamolu i powodować uszkodzenie wątroby.

Nie zaobserwowano istotnych różnic we właściwościach farmakokinetycznych paracetamolu u pacjentów w podeszłym wieku.

Połączenie ibuprofenu z paracetamolem

Dostępność biologiczna i właściwości farmakokinetyczne ibuprofenu i paracetamolu zawartych w tym produkcie leczniczym nie zmieniają się po przyjęciu w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych.

Ten produkt leczniczy jest opracowany z wykorzystaniem technologii, która pozwala na jednoczesne uwolnienie ibuprofenu i paracetamolu tak, aby uzyskać skojarzone działanie obu substancji czynnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa toksykologicznego ibuprofenu i paracetamolu potwierdzono w badaniach na zwierzętach oraz na podstawie szerokiego doświadczenia klinicznego u ludzi. Oprócz informacji przedstawionych w tej Charakterystyce produktu leczniczego nie ma nowych danych nieklinicznych, które miałyby istotne znaczenie dla lekarza.

Ibuprofen stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

Paracetamol

Konwencjonalne badania z wykorzystaniem aktualnie zaakceptowanych standardów oceny toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój nie są dostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Skrobia żelowana kukurydziana
Talk
Kwas stearynowy (50)

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blistry: 10, 16 lub 20 tabletek powlekanych.
Blistry jednodawkowe: 10 x 1, 16 x 1 lub 20 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Ten produkt leczniczy stanowi zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE

DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27132

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.06.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.09.2025 r.