

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nurofen Ultima, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki).

Białe do prawie białego, owalne tabletki pokryte perlową powłoką z wytłoczonym znakiem identyfikacyjnym helisy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy stosowany jest w doraźnym leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z migreną, bólu głowy, bólu pleców, bólów menstruacyjnych, bólu zęba, bólów reumatycznych, bólu mięśni, bólu związanego z łagodnymi postaciami zapalenia stawów, przeziębieniem oraz grypą, bólu gardła lub gorączki. Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do leczenia bólu wymagającego silniejszych środków przeciwbólowych niż ibuprofen lub paracetamol stosowanych oddzielnie.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Stosowanie doustne i krótkotrwałe (nie dłużej niż 3 dni).

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

Ten lek jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie jest zalecany do stosowania dłużej niż 3 dni.

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

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

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

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ten produkt leczniczy należy przyjmować w trakcie posiłku.

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

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

Nie stosować u dzieci poniżej 18 lat.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie stosować u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ten produkt leczniczy należy przyjmować w trakcie posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Ten lek jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie jest zalecany do stosowania dłużej niż 3 dni.

Nie należy przekraczać zalecanej dawki.

Jeśli objawy nie ustępują, należy skonsultować się z lekarzem.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **Paracetamol:**

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

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej ze zwiększoną luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu.

Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

## **Ibuprofen**

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do zwalczania objawów (patrz punkt 4.2 oraz zaburzenia dotyczące układu pokarmowego oraz zaburzenia układu krążenia, patrz dalej) oraz przyjmować produkt leczniczy w trakcie jedzenia (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, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia oddychania*

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

### ***SLE i mieszane zaburzenia tkanki łącznej***

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

### ***Maskowanie objawów zakażenia podstawowego:***

Nurofen Ultima może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli lek Nurofen Ultima 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.

### ***Wpływ na układ krążenia i naczyniowo-mózgowy***

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, tak jak 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 wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np.  $\leq 1200$  mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

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

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

### ***Zaburzenia czynności układu krążenia, nerek i wątroby:***

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

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

### ***Wpływ na układ pokarmowy:***

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

Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem opisywano po zastosowaniu wszystkich leków z grupy NLPZ w każdym momencie leczenia, z lub bez objawów ostrzegawczych lub z ciężkimi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego. Ryzyko wystąpienia krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki leku z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko dotyczące układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

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

Ostrożność jest zalecana u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki zwiększające ryzyko owrzodzeń lub krwawień, takie jak: kortykosteroidy, antykoagulanty, tj. warfaryna lub heparyna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub inhibitory agregacji płytek krwi, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

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

#### Ciężkie reakcje skórne:

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

#### ***Zaburzona płodność u kobiet:***

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

#### ***Substancje pomocnicze o znanym działaniu:***

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

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

**Ten produkt leczniczy** jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, salicylany lub z jakimikolwiek innymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), chyba że lekarz zaleci inaczej.

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu jednocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne przyjmowanie tych leków było związane z występowaniem kwasicy

metabolicznej ze zwiększoną luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

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

kwasem acetylosalicylowym, chyba że lekarz zalecił stosowanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego (nie większej niż 75 mg na dobę), gdyż może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.4). Dane kliniczne wskazują, że ibuprofen może kompetencyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, jeśli leki podawane są jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do danych klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1). innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2), bo zwiększa się ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

**Ten produkt leczniczy** (podobnie jak wszystkie pozostałe leki z grupy NLPZ) powinien być stosowany z ostrożnością gdy jednocześnie stosowane są:

- cholestyramina: cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. W związku z tym, jeśli konieczne jest maksymalne zniesienie bólu nie należy przyjmować cholestyraminy w ciągu godziny od przyjęcia produktu leczniczego.
- metoklopramid i domperidon: metoklopramid i domperidon zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu. Jednakże nie trzeba unikać jednoczesnego zastosowania tych leków.
- 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.

**Ten produkt leczniczy** (podobnie jak wszystkie pozostałe leki z grupy NLPZ) powinien być stosowany z ostrożnością gdy jednocześnie stosowane są: leki przeciwzakrzepowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny

lekami przeciw nadciśnieniowymi (inhibitory ACE i antagoniści angiotensyny II) oraz lekami moczopędnymi: Leki z grupy NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków. U niektórych pacjentów z upośledzoną czynnością nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z upośledzoną czynnością nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i środków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ewentualną ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle odwracalna. Interakcje te należy rozważyć u pacjentów przyjmujących coxib jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II. Dlatego takie połączenie leków należy podawać z ostrożnością, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie prowadzić monitorowanie okresowe. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności leków z grupy NLPZ.

leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

glikozydy nasercowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko niewydolności serca, zmniejszając wartość współczynnika GFR oraz zwiększając stężenie glikozydów w osoczu

cyklosporyna: zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego

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

lit: zmniejszone wydalanie litu

metotreksat: zmniejszone wydalanie metotreksatu

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

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

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 dane dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia do stawu i powstawania krwiaków u chorych z HIV (+) z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

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

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży.

##### **Paracetamol**

Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży wskazuje na to, że lek nie wywołuje wad rozwojowych ani nie jest toksyczny dla płodów lub noworodków. Wnioski z badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu 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.

##### **Ibuprofen**

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

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

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

- toksyczność sercowo-płucną (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem (patrz powyżej)

w przypadku matki i noworodka, pod koniec ciąży:

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

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

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

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

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

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

Płodność:

Patrz punkt 4.4 dotyczący płodności kobiet.

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

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

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

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

Działania niepożądane, które były związane ze stosowaniem samego Ibuprofenu lub samego Paracetamolu podano poniżej, w tabeli według klasy narządów układu i częstotliwości występowania. Częstotliwość występowania sklasyfikowano zgodnie z poniższą konwencją: bardzo często (1/10), często (1/100 and <1/10), niezbyt często (1/1000 and <1/100), rzadko (1/10,000 i <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), oraz częstotliwość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych). W ramach każdej grupy częstotliwości zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności malejącej wagi.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstotliwość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Bardzo rzadko	Zaburzenia krwi i układu chłonnego <sup>1</sup>

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Niezbyt często	Nadwrażliwość z pokrzywką i świądem <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować obrzęk twarzy, języka i gardła, duszność, tachykardię, niedociśnienie (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs) <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Bardzo rzadko	Splątanie, depresja i halucynacje.
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy
	Rzadko	Parestezja
	Bardzo rzadko	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych <sup>3</sup> , zapalenie nerwu wzrokowego i senność
<b>Zaburzenia oka</b>	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia.
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy.
<b>Zaburzenia serca</b>	Często	Obrzęk
	Bardzo rzadko	Niewydolność serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	Bardzo rzadko	Nadciśnienie <sup>4</sup>
<b>Zaburzenia układu oddechowego oraz klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Bardzo rzadko	Reaktywność układu oddechowego, w tym: astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność <sup>2</sup>
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	Często	Ból brzucha, wymioty, biegunka, dyspepsja, nudności i dyskomfort w jamie brzusznej <sup>5</sup>
	Niezbyt często	Choroba wrzodowa, perforacja przewodu pokarmowego lub krwotok z przewodu pokarmowego, wymioty krwią, stolec smolisty <sup>6</sup> , owrzodzenie jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna <sup>7</sup> , zapalenie żołądka, zapalenie trzustki, wzdęcia i zaparcia.
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka <sup>8</sup>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Często	Nadmierna potliwość
	Niezbyt często	Różnego rodzaju wysypki <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje skórne, takie jak reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i toksyczne martwicze oddzielania się naskórka, łysienie
	Częstotliwość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP) Reakcje nadwrażliwości na światło.
<b>Zaburzenia nerek i układu moczowego</b>	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół

Klasyfikacja układów i narządów	Częstotliwość	Działanie niepożądane
		nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek <sup>9</sup> .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie i złe samopoczucie.
Badania	Często	Zwiększona aminotransferaza alaninowa, zwiększona gamma-glutamylotransferaza i nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby z paracetamolem. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
	Niezbyt często	Zwiększenie poziomu aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie poziomu fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie fosfokinezy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie liczby płytek krwi.

### Opis wybranych działań niepożądanych

<sup>1</sup>Przykłady obejmują agranulocytozę, anemię, anemię aplastyczną, anemię hemolityczną leukopenię, neutropenię, pancytopenię i trombocytopenię.

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

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

<sup>3</sup> Patogeneza polekowego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie została w pełni poznana. Jednakże dostępne dane dotyczące zależnego od NLPZ aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wskazują na reakcję immunologiczną (ze względu na czasowy związek z przyjmowaniem produktu oraz ustępowanie objawów po odstawieniu produktu). U pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem odnotowano pojedyncze przypadki objawów występujących w aseptycznym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych takich jak sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, zaburzenie świadomości lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

<sup>4</sup>Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę) może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału serca lub udaru) (patrz punkt 4.4).

<sup>5</sup>Obserwowane działania niepożądane mają najczęściej charakter żołądkowo-jelitowy.

<sup>6</sup>Niekiedy śmiertelne, szczególnie u osób starszych.

<sup>7</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>8</sup>W przypadku przedawkowania Paracetamol może powodować ostrą niewydolność wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

<sup>9</sup> Szczególnie przy długotrwałym stosowaniu, co jest związane ze zwiększeniem stężenia mocznika w surowicy i obrzękami.

Także martwicę brodawek.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

##### **Paracetamol**

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, fenobarbitalem, fenytoiną, prymidonem, rifampicyną, 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, głodem się, kacheksją.

##### **Objawy przedawkowania**

Objawami przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach są błądź, nudności, wymioty, jądłowstręt oraz ból brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić po 12 do 48 godzinach od przedawkowania - w badaniach obserwuje się nieprawidłową czynność wątroby. Mogą wystąpić nieprawidłowości w metabolizmie glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia niewydolność wątroby może doprowadzić do encefalopatii, krwawienia, hiperglikemii, obrzęku mózgu oraz zgonu. Nawet w przypadku braku oznak ciężkiego uszkodzenia 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.

##### **Leczenie 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, gdy przedawkowanie nastąpiło do 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 jej najlepsza skuteczność jest osiągnana do 8 godzin od przedawkowania. Skuteczność tego antidotum gwałtownie maleje po tym czasie.

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

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

##### **Ibuprofen**

U dzieci Ibuprofen w dawkach przekraczających 400 mg/kg mc. może powodować symptomy toksyczności, jednak ryzyko toksyczności. U dorosłych odpowiedź na dawkę jest mniej wyraźna.

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

### **Objawy przedawkowania**

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

### **Leczenie przedawkowania**

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

## **5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOKINETYCZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Kod ATC: M01AE51 - Układ mięśniowo-szkieletowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, ibuprofen w połączeniach.

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

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność hamowania syntezy prostaglandyn została potwierdzona w konwencjonalnych modelach zwierzęcych stanu zapalnego. Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia czuciowych nerwów bólowych na działanie przekaźników takich jak bradykinina. Działanie przeciwbólowe ibuprofenu wywoływane jest przez obwodowe hamowanie izoenzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2) a następnie zmniejszenie wrażliwości zakończeń nerwów nocycyptywnych. Ibuprofen ponadto hamuje migrację indukowanych limfocytów do miejsc stanu zapalnego. Ibuprofen wykazuje znaczące działanie w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo w związku ze zdolnością hamowania aktywności COX. Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu polega na ośrodkowym hamowaniu syntezy prostaglandyn w podwzgórzu. Ibuprofen w odwracalny sposób hamuje agregację płytek krwi. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból spowodowany stanem zapalnym, obrzęk oraz gorączkę.

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

dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Dokładny mechanizm działania paracetamolu w dalszym ciągu nie został ostatecznie wyjaśniony, jednakże istnieje wiele dowodów wskazujących na poparcie tezy o jego ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Wyniki różnorodnych badań biochemicznych wykazują ośrodkowe hamowanie aktywności enzymu COX-2. Paracetamol ponadto może pobudzać aktywność 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) w drodze zstępującej, co blokuje przekazywanie bodźców bólowych w rdzeniu kręgowym. Badania wykazały bardzo słabe zdolności paracetamolu do hamowania obwodowej aktywności izoenzymów COX-1 i COX-2.

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

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

### **Posumowanie badań klinicznych po podaniu 2 tabletek**

Badania randomizowane, z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem produktu złożonego w modelu ostrego, pooperacyjnego bólu zęba. Badanie wykazało, że:

- Produkt leczniczy ma większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) i 400 mg ibuprofenu ( $p < 0,05$ ) co jest klinicznie i statystycznie istotne.
- Produkt leczniczy zaczyna działać szybko z „potwierdzonym odczuwalnym działaniem przeciwbólowym” – osiąganym przy medianie 18,3 minut. Początek działania był znacząco szybszy niż w przypadku ibuprofenu 400 mg (23,8 minuty,  $p = 0,0015$ ). „Silniejsze działanie przeciwbólowe” w przypadku produktu leczniczego zostało osiągnięte przy medianie 44,6 minut, co jest znacznie szybsze niż w przypadku 400 mg ibuprofenu (70,5 minuty,  $p < 0,0001$ ).
- Czas trwania działania przeciwbólowego był znacząco dłuższy w przypadku tego produktu (9,1 godziny) niż w przypadku 500 mg paracetamolu (4 godziny) lub 1000 mg paracetamolu (5 godzin).
- Ogólna ocena testowanego produktu leczniczego przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia - 93,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Ten produkt złożony uzyskał znacząco lepsze rezultaty niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,001$ ).

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

Przeprowadzono inne randomizowane badania, z wykorzystaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane za pomocą placebo z zastosowaniem kombinacji z wykorzystaniem modelu ostrego bólu pooperacyjnego w stomatologii. Badania wykazały, że:

- Produkt ten zapewnia skuteczniejsze uśmierzanie bólu niż paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ) i ibuprofen 400 mg ( $p < 0,05$ ).
- Czas trwania działania przeciwbólowego był znacząco dłuższy dla tego produktu (9,1 godziny) w porównaniu z paracetamolem 500 mg (4 godziny) lub 1000 mg (5,2 godziny).
- Ogólna ocena produktu przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia, przy czym 93,2% oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w osiągnięciu ulgi w bólu. Produkt o stałej kombinacji działał istotnie lepiej niż paracetamol 1000 mg ( $p < 0,0001$ ).

Badania randomizowane, z podwójnie ślepą próbą z użyciem produktu leczniczego w leczeniu przewlekłego bólu kolana. Badanie wykazało:

- Produkt leczniczy ma większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,0001$ ) stosowanego w leczeniu krótkotrwałym ( $p < 0,01$ ) oraz w leczeniu długotrwałym ( $p < 0,01$ ).

- Ogólna ocena produktu przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia, w długotrwałym leczeniu bólu kolana 60,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały”. Produkt uzyskał znacząco lepsze rezultaty niż 1000 mg paracetamolu ( $p < 0,001$ ).

Produkt ten zapewnia skuteczniejsze uśmierzanie bólu niż połączenie paracetamol 1000 mg / fosforan kodeiny 30 mg ( $p < 0,0001$ ), oraz połączenie ibuprofen 400 mg / fosforan kodeiny 25,6 mg ( $p = 0,0001$ ).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

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

### Biotransformacja

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, które w tej postaci lub w postaci sprzężonej wydalane 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 kobiecego 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 będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany w osoczu po upływie 5 minut oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 0,5-0,67 godziny po podaniu na pusty żołądek. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie jedzenia stężenie paracetamolu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 55 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem głównie w postaci sprzężonej - glukuronianów i siarczanów, w około 10% w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu wydalane jest w postaci niezmienionej. 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 sprzężania z glutationem wątrobowym, w przypadku przedawkowania paracetamolu może gromadzić się w wątrobie i powodować jej uszkodzenie.

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

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Paracetamol

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki:**

Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian  
Kwas stearynowy

#### **Otoczka:**

Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Talk  
Makrogol  
Potasu glinokrzemian  
Polisorbat

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

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

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

4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 32 tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.  
ul. Okunin 1

05 – 100 Nowy Dwór Mazowiecki

**8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

17559

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

01.12.2010

**10 DATA ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01.2023