

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen/Paracetamol Sandoz, 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

Tabletka powlekana (tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z migreną, bólu głowy, bólu pleców, bólów menstruacyjnych, bólu zęba, bólów reumatycznych i mięśniowych, objawów przeziębienia i grypy, bólu gardła i gorączki. Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do łagodzenia bólu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego, niż wykazuje ibuprofen lub paracetamol stosowane w monoterapii.

Produkt leczniczy Ibuprofen/Paracetamol Sandoz jest przeznaczony dla dorosłych w wieku od 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Tylko do krótkotrwałego stosowania.

Należy skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, lub jeśli konieczne jest stosowanie produktu leczniczego przez okres dłuższy niż 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, popijana wodą. 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

W przypadku zaburzeń czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego 10-50 ml/min), dawka pojedyncza nie powinna być większa niż 500 mg paracetamolu (jedna tabletki), a odstęp pomiędzy pojedynczymi dawkami powinien wynosić co najmniej 6 godzin. W przypadku pacjentów 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 odstęp między dawkami. Dawka dobową nie powinna być większa niż 2 g paracetamolu (4 tabletki). W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, patrz punkt 4.3.

Dawka dobową również nie powinna być większa niż 2 g paracetamolu/dobę (4 tabletki) w następujących sytuacjach klinicznych:

- u dorosłych o masie ciała mniejszej niż 50 kg
- przewlekły alkoholizm
- odwodnienie
- przewlekłe niedożywienie

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Ibuprofen/Paracetamol Sandoz należy przyjmować z posiłkiem, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancje czynne lub 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 lub czynnym owrzodzeniem przewodu pokarmowego, perforacją lub krwawieniem, również tym związanym ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.4);
- u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia;
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA), patrz punkt 4.4;
- w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi produktami leczniczymi zawierającymi NLPZ, w tym wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz kwasem acetylosalicylowym w dawkach powyżej 75 mg na dobę – zwiększone ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5);
- 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).

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) oraz przyjmując produkt leczniczy z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

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, u których występują:

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).

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 (takich jak 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, mogących 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 niżej 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 przeciwzkrzepowe (takie jak warfaryna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, 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 jałowego 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 (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypki, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego.

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 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.

Paracetamol

Zaleca się ostrożność, jeśli paracetamol jest podawany pacjentom z:

- zaburzeniami czynności nerek
- zaburzeniami czynności wątroby
- zespołem Gilberta
- ostrym zapaleniem wątroby

- niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
- problemem nadużywania alkoholu/przewlekłym alkoholizmem
- długotrwałym niedożywieniem, niskim wskaźnikiem masy ciała, anoreksją
- odwodnieniem
- jednoczesnym podawaniem produktów leczniczych, które wpływają na czynność wątroby (patrz punkt 4.5)

Zaleca się ostrożność w przypadku podawania paracetamolu jednocześnie z flukloksacyliną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (ang. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, sepsą, niedożywieniem i niedoborami glutationu innego pochodzenia (np. związanymi z przewlekłym alkoholizmem), a także u osób stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zalecane jest ściśle monitorowanie, w tym pomiar 5-oksoproliny w moczu.

Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest zwiększone u pacjentów z poalkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadku przewlekłego alkoholizmu zaleca się ostrożność (patrz również punkt 4.2). Podczas leczenia paracetamolem nie należy spożywać alkoholu.

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

Jednorazowe podanie kilkukrotnej maksymalnej dawki dobowej paracetamolu może ciężko uszkodzić wątrobę. W takich przypadkach nie dochodzi do utraty przytomności. Jednak w przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko ciężkiego, opóźnionego i nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

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

U pacjentów ze zmniejszonymi zapasami glutationu, stosowanie paracetamolu może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej (patrz punkt 4.9).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- kwasem acetylosalicylowym (patrz poniżej, chyba że kwas acetylosalicylowy w małej dawce, nieprzekraczającej 75 mg na dobę, został przepisany przez lekarza): jednoczesne stosowanie ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego na ogół nie jest zalecane ze względu na ryzyko nasilenia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).
- innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, gdyż mogą one zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

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

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

- lekami przeciwzakrzepowymi: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna (patrz punkt 4.4)
- lekami przeciwnadciśnieniowymi (inhibitorami ACE 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 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. Interakcje te powinny być brane pod uwagę u pacjentów przyjmujących jednocześnie NLPZ i inhibitory ACE lub antagonistów receptora angiotensyny II. 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.

- lekami przeciwpłytkowymi i wybiórczymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- kwasem acetylosalicylowym (w małej dawce nieprzekraczającej 75 mg na dobę): 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 naparstnicy: NLPZ mogą nasilać objawy niewydolności serca, zmniejszać przesączanie kłębuszkowe (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- cholestyramina: jednoczesne podawanie ibuprofenu i cholestyraminy może zmniejszać wchłanianie ibuprofenu w przewodzie pokarmowym. Jednakże znaczenie kliniczne nie jest 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.
- metotreksatem: zmniejszona eliminacja metotreksatu.
- mifeprystonem: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po przyjęciu mifeprystonu, gdyż NLPZ mogą osłabiać jego działanie.
- 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.
- 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.

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

- flukloksacyliną: należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).
- chloramfenikolem: zwiększone stężenie chloramfenikolu w osoczu
- cholestyraminą: zmniejszenie przez cholestyraminę szybkości wchłaniania paracetamolu. Z tego względu, jeśli wymagane jest maksymalne działanie przeciwbólowe, cholestyraminy nie należy przyjmować w ciągu godziny od przyjęcia tego produktu leczniczego.
- metoklopramidem i domperidonem: zwiększają wchłanianie paracetamolu, jednak nie należy unikać ich jednoczesnego stosowania.
- warfaryną/ lekami przeciwzakrzepowymi: długotrwałe, regularne stosowanie paracetamolu może nasilać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny i innych kumaryn, a tym samym zwiększać ryzyko krwawienia; sporadyczne stosowanie nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

- zydowudyna: zwiększona częstość występowania neutropenii. Dlatego też paracetamol i zydowudynę należy podawać jednocześnie tylko po konsultacji z lekarzem.
- probenecyd: sprzęganie paracetamolu z kwasem glukuronowym jest hamowane, co prowadzi do zmniejszenia klirensu paracetamolu o około 50%. U pacjentów przyjmujących jednocześnie probenecyd należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.
- substancje hepatotoksyczne (patrz punkt 4.4). Hepatotoksyczność paracetamolu może być nasiloną przez jednoczesne podawanie produktów leczniczych, które wpływają na wątrobę, takich jak barbiturany, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i alkohol.

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 serce i układ 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 Ibuprofen/Paracetamol Sandoz 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 i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych dawkach (0,0008% dawki podanej matce) do mleka kobiecego. Ponieważ szkodliwe działania u niemowląt nie zostały dotychczas poznane, zazwyczaj nie ma potrzeby przerywania karmienia piersią podczas leczenia ibuprofenem w zalecanej dawce przez krótki czas.

Po doustnym podaniu paracetamol przenika do mleka kobiecego, jednak nie w ilościach istotnych klinicznie. Dostępne opublikowane dane nie wskazują na występowanie przeciwwskazań do karmienia piersią.

W związku z tym paracetamol może być stosowany zgodnie z zaleceniami podczas karmienia piersią.

Płodność

Stosowanie tego produktu leczniczego może osłabiać płodność u kobiet i nie jest ono zalecane u kobiet, które planują ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć odstawienie tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ibuprofen/Paracetamol Sandoz nie ma wpływu lub wywiera nieistotny 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.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które zgromadzono w ramach monitorowania bezpieczeństwa leku u pacjentów przyjmujących przez krótki i przez długi czas ibuprofen w monoterapii lub paracetamol w monoterapii. 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 ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (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
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości z pokrzywką i świądem ²
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka i gardła, duszność, tachykardię, niedociśnienie (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs) ²
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Splątanie, depresja, omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ³ , parestezje, zapalenie nerwu wzrokowego, senność.
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Niewydolność serca, obrzęki ⁴
Zaburzenia naczyń naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze ⁴
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	Ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, odczucie dyskomfortu jamie brzusznej ⁵
	Niezbyt często	Wrzód trawienny, perforacja przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty ⁶ , wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna ⁷ , zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki, wzdęcia, zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby, żółtaczką ⁸
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne pocenie się
	Niezbyt często	Wysypki różnego rodzaju
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje skórne. Reakcje pęcherzowe, w tym Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, toksyczna nekroliza naskórka, złuszczone dermatozy, plamica
	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	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnej postaci, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, ostra i przewlekła niewydolność nerek ⁹
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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej, fosfokinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie liczby płytek 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 naczynioruchowy i, rzadziej, dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).
- ³ 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).
- ⁴ Badania kliniczne sugerują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu), patrz punkt 4.4.
- ⁵ Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter zaburzeń żołądkowo-jelitowych.
- ⁶ Czasami zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
- ⁷ Patrz punkt 4.4.
- ⁸ Po przedawkowaniu paracetamol może spowodować ostrą niewydolność wątroby, zaburzenia czynności wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).
- ⁹ Zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania, związana ze zwiększonym stężeniem mocznika w surowicy i obrzękiem. Obejmuje także martwicę brodawek nerkowych.

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 dorosłych zależność efektu od dawki jest mniej wyraźna.

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

Objawy

U większości pacjentów po przyjęciu znaczących klinicznie dawek NLPZ mogą wystąpić jedynie nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub znacznie rzadziej biegunka. Ponadto mogą wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W cięższym zatruciu obserwowany jest toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, objawiający się sennością, a niekiedy pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie występują drgawki. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużenie czasu protrombinowego (INR), co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność czynników krzepnięcia krwi. W przypadku jednoczesnego odwodnienia mogą wystąpić ostre zaburzenia czynności nerek i uszkodzenie wątroby. 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 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, jadłowstręt 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: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, ibuprofen, leki złożone, kod ATC: M01AE51

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.

Ibuprofen

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, którego skuteczność w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn została wykazana w badaniach na konwencjonalnych zwierzęcych modelach stanu zapalnego. Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia nocycetywnych nerwów czuciowych na przekaźniki takie jak bradykinina. Ibuprofen wywołuje działanie przeciwbólowe przez obwodowe hamowanie izoenzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2), a w konsekwencji zmniejszenie wrażliwości zakończeń nerwów nocycetywnych. Ponadto ibuprofen hamuje indukowaną migrację leukocytów do miejsc objętych stanem zapalnym. Ibuprofen wykazuje istotne działanie w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo wynikające z hamowania aktywności cyklooksygenazy. 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. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały że po podaniu pojedynczych dawek 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. Chociaż nie ma pewności co do możliwości ekstrapolacji tych danych na sytuacje kliniczne, nie można wykluczyć, że długotrwałe przyjmowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce. Mało prawdopodobne jest, aby sporadyczne stosowanie ibuprofenu miało istotne znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.5).

Paracetamol

Dokładny mechanizm działania paracetamolu nadal nie został całkowicie wyjaśniony, jednak istnieją znaczące dowody na poparcie hipotezy o ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Różne badania biochemiczne wskazują na hamowanie aktywności ośrodkowej cyklooksygenazy-2 (COX-2). Paracetamol może również pobudzać aktywność zstępujących szlaków serotoninergicznych (5-hydroksy-tryptaminy, serotoniny), które hamują przekaźnictwo sygnałów nocycetywnych na poziomie rdzenia kręgowego. Dowody wskazują, że paracetamol jest bardzo słabym inhibitorem obwodowych izoenzymów cyklooksygenazy-1 i -2.

Skojarzenie ibuprofenu z paracetamolem

Ibuprofen z paracetamolem jest szczególnie odpowiedni w leczeniu bólu, który wymaga silniejszego działania przeciwbólowego, niż w przypadku zastosowania osobno 400 mg ibuprofenu lub 1000 mg

paracetamolu i szybszego złagodzenia bólu niż po podaniu ibuprofenu.

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

- ibuprofen z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg skuteczniej łagodzi ból niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$);
- czas trwania efektu przeciwbólowego był istotnie dłuższy po zastosowaniu ibuprofenu z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg (8,4 godziny) niż po podaniu paracetamolu w dawce 500 mg (4 godziny, $p < 0,0001$) lub 1000 mg (5,2 godziny, $p < 0,0001$);
- ogólna ocena badanego produktu leczniczego przez uczestników badań wykazała duży poziom zadowolenia, przy czym 88% pacjentów oceniło produkt leczniczy jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w zmniejszaniu bólu. Produkt złożony uzyskał lepsze wyniki niż ibuprofen w dawce 200 mg lub paracetamol w dawce 500 mg i 1000 mg ($p < 0,0001$ dla każdego).

Jedna tabletka powlekana zawierająca ibuprofen z paracetamolem o mocy 200 mg + 500 mg zapewnia większą skuteczność przeciwbólową niż połączenie 1000 mg paracetamolu z 30 mg fosforanu kodeiny ($p = 0,0001$) i jest nie gorsza niż połączenie 400 mg ibuprofenu z 25,6 mg fosforanu kodeiny.

Ibuprofen z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg wykazują szybki początek działania z „potwierdzonym odczuwalnym zmniejszeniem bólu” osiąganym po upływie średnio (mediana) 15,6 minuty (dawka: 1 tabletka) lub 18,3 minuty (dawka: 2 tabletki.), tzn. szybciej niż po zastosowaniu 200 mg ibuprofenu (30,1 minuty, $p < 0,001$), 400 mg ibuprofenu (23,8 minuty, $p = 0,0001$) i 500 mg paracetamolu (23,7 minuty, $p = 0,0001$). Mediana czasu do uzyskania „znaczącego zmniejszenia bólu” w przypadku tego produktu leczniczego wynosiła 39,3 minuty (dawka 1 tabletka) lub 44,6 minuty (dawka: 2 tabletki), i była istotnie mniejsza niż po podaniu 200 mg ibuprofenu (80 minut, $p < 0,0001$), 400 mg ibuprofenu (70,5 minuty, $p = 0,0001$), 500 mg paracetamolu (50,4 minuty, $p = 0,001$) i 1000 mg paracetamolu (45,6 minuty, $p < 0,05$).

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

- ibuprofen z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg skuteczniej łagodzi ból niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$) i 400 mg ibuprofenu ($p < 0,05$);
- czas trwania działania przeciwbólowego był istotnie dłuższy po podaniu ibuprofenu z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg (9,1 godziny) niż po podaniu 500 mg paracetamolu (4 godziny) lub 1000 mg paracetamolu (5,2 godziny);
- ogólna ocena badanego produktu leczniczego dokonana przez pacjentów, wykazała duży poziom zadowolenia, przy czym 93,2% pacjentów oceniło produkt leczniczy jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w zmniejszaniu bólu. Produkt leczniczy zawierający połączenie substancji czynnych działał istotnie lepiej niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$).

Inne randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślełą próbą przeprowadzono z zastosowaniem ibuprofenu z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg w leczeniu przewlekłego bólu kolana. Badanie wykazało, że:

- ibuprofen z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg skuteczniej łagodzi ból niż 1000 mg paracetamolu zarówno przy krótkotrwałym stosowaniu ($p < 0,01$), jak i podczas długotrwałego stosowania ($p < 0,01$);
- ogólna ocena ibuprofenu z paracetamolem w tabletkach powlekanych o mocy 200 mg + 500 mg dokonana przez pacjentów wykazała duży poziom zadowolenia, przy czym 60,2% pacjentów oceniło produkt leczniczy jako „dobry” lub „doskonały” w długotrwałym leczeniu bólu kolana. Ibuprofen z paracetamolem działał istotnie lepiej niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,001$).

Tabletki powlekane zawierające ibuprofen z paracetamolem o mocy 200 mg + 500 mg wykazują większą skuteczność przeciwbólową niż połączenie 1000 mg paracetamolu z 30 mg fosforanu kodeiny

($p < 0,0001$) i połączenie 400 mg ibuprofenu z 25,6 mg fosforanu kodeiny ($p = 0,0001$).

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 tabletki zawierającej 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu obecność ibuprofenu w osoczu wykrywa się po 5 minutach, a maksymalne stężenie w ciągu 1 do 2 godzin. Po przyjęciu produktu leczniczego z posiłkiem maksymalne stężenia ibuprofenu w osoczu były mniejsze i osiągnęte później (mediana czasu 25 minut), jednak ogólny stopień wchłaniania był podobny.

Metabolizm i wydalanie

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, 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 nieznaczące przy typowych stężeniach terapeutycznych, jednak jest ono zależne od dawki. Po przyjęciu na pusty żołądek tabletki zawierającej 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu obecność paracetamolu w osoczu wykrywa się po 5 minutach, a maksymalne stężenia osiągnęte są po upływie 0,5-0,67 godziny. W przypadku przyjęcia produktu leczniczego z posiłkiem, stężenia maksymalne paracetamolu w osoczu były mniejsze i osiągnęte później (mediana czasu 55 minut), jednak ogólny stopień wchłaniania był podobny.

Metabolizm i wydalanie

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydany w moczu głównie w postaci sprzężonej, jako glukuronidy i siarczany, a około 10% wydane jest w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu jest wydane 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.

Skojarzenie 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

Ibuprofen

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.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC 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

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 25895

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.06.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

01.06.2023 r.