

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuxal Plus, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach (21 mm x 10,5 mm) ± 0,5 mm, oznakowane po jednej stronie znakiem podwójnego okręgu.

4. SZCZEGÓLNE 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, bólu menstruacyjnego, bólu zęba, bólu mięśni, objawów przeziębienia i grypy, bólu gardła i gorączki. Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do leczenia bólu wymagającego silniejszych środków przeciwbólowych niż ibuprofen lub paracetamol stosowanych oddzielnie.

Ibuxal Plus jest wskazany do stosowania u dorosłych w wieku od 18 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt przeznaczony wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

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 tego leku przez okres dłuższy niż 3 dni.

Dorośli: jedna tabletkę do 3 razy na dobę popijana wodą. Należy zachować odstęp co najmniej sześciu godzin pomiędzy kolejnymi dawkami.

Jeśli po przyjęciu jednej tabletkę objawy nie ustępują, można przyjąć maksymalnie dwie tabletki do trzech razy na dobę. Należy zachować odstęp co najmniej sześciu godzin między kolejnymi dawkami.

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

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

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych produkt leczniczy Ibuxal Plus należy przyjmować w trakcie posiłków.

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

Osoby w podeszłym wieku są bardziej zagrożone poważnymi następstwami działań niepożądanych. Jeżeli podanie NLPZ jest konieczne, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. Podczas stosowania leczenia NLPZ, pacjenta należy regularnie monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Dzieci i młodzież

Nie stosować u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ibuprofen, paracetamol lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci z reakcjami nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurecz oskrzeli, obrzęk naczyńoruchowy, astma, nieżyt błony śluzowej nosa lub pokrzywka) związanymi z przyjęciem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w związku z uprzednio stosowanymi NLPZ w wywiadzie.
- Czynna lub nawracająca choroba wrzodowa lub krwawienie z żołądka i (lub) dwunastnicy (dwa lub więcej wyraźne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia) w wywiadzie.
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami 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).
- Jednoczesne stosowanie innych produktów zawierających paracetamol - zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
- W ostatnim trymestrze ciąży w związku z ryzykiem przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego u płodu i wystąpienia nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Należy zachować ostrożność podczas równoczesnego podawania paracetamolu z flukloksacyliną, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (ang. *High Anion Gap Metabolic Acidosis*, HAGMA), szczególnie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, posocznicy, niedożywionych lub niedoborem glutationu z innych przyczyn (np. przewlekły alkoholizm), a także u osób stosujących maksymalne dobowe dawki paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów (patrz punkt 4.2 oraz informacje dotyczące zaburzenia układu pokarmowego oraz układu krążenia, patrz poniżej) i przyjmować produkt leczniczy w trakcie jedzenia (patrz punkt 4.2).

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Ibuxal Plus może maskować objawy podmiotowe 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 Ibuxal Plus 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.

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku stwierdza się większą częstość występowania działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występują:

- *Zaburzenia układu oddechowego:*

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

- *Zaburzenia serca, nerek i wątroby:*

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

- *Wpływ na układ krążenia i krążenie mózgowe:*

Zaleca się odpowiednie monitorowanie i wydawanie odpowiednich zaleceń w przypadku pacjentów z wywiadem wskazującym na nadciśnienie tętnicze lub łagodną do umiarkowanej niewydolność serca, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęki.

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). Generalnie, badania epidemiologiczne nie sugerują, że stosowanie ibuprofenu w małej dawce (np. \leq 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętnicznych 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 dużych dawek (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).

- *Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego i perforacja przewodu pokarmowego:*

Krwawienie, owrzodzenie lub perforację przewodu pokarmowego mogące zakończyć się zgonem, opisywano po zastosowaniu wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia, z towarzyszącymi

objawami ostrzegawczymi lub poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie lub bez.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz ze stosowaniem większych dawek NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, zwłaszcza powikłaną krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego bądź innych leków zwiększających ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5), należy rozważyć jednoczesne stosowanie leków ochronnych (np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej).

Pacjenci z dodatnim wywiadem dotyczącym szkodliwego działania w obrębie układu pokarmowego, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni informować lekarza o wszelkich nietypowych objawach w obrębie jamy brzusznej (szczególnie o krwawieniu z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów jednocześnie przyjmujących produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko powstawania owrzodzeń przewodu pokarmowego lub występowania krwawienia z przewodu pokarmowego, takie, jak stosowane doustnie glikokortykosteroidy, doustne leki przeciwwrzepowe, np. warfaryna, wybiórcze inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki antyagregacyjne, np. kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta stosującego ibuprofen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, należy przerwać leczenie. NLPZ należy stosować z ostrożnością u osób z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), gdyż schorzenia te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

- *Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) oraz mieszana choroba tkanki łącznej:*

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i mieszanymi chorobami tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

- *Ciężkie reakcje skórne:*

Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem reakcje skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Pacjenci wydają się być najbardziej narażeni na ryzyko wystąpienia tych reakcji na samym początku stosowania wspomnianych leków – w większości przypadków reakcje te pojawiają się w pierwszym miesiącu leczenia. W związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen i paracetamol zgłaszano występowanie ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP). Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

- *Zaburzenie płodności u kobiet:*

Stosowanie tego produktu leczniczego może zaburzać płodność u kobiet, w związku z tym nie zaleca się go u kobiet planujących zajście w ciążę. W przypadku kobiet, mających trudności z zajściem w ciążę, lub które poddawane są badaniom pod kątem niepłodności, należy rozważyć odstawienie tego produktu leczniczego.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe produkty zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi produktami zawierającymi paracetamol z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

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

- Kwasem acetylosalicylowym
Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z kwasem acetylosalicylowym nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.
- Z innymi lekami z grupy NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2), ze względu na zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe produkty zawierające paracetamol) powinien być stosowany z ostrożnością w leczeniu skojarzonym z:

- chloramfenikolem: zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu,
- flukloksacyliną: należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka. (patrz punkt 4.4.)
- cholestyraminą: cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. W związku z tym, jeśli konieczne jest maksymalne zniesienie bólu nie należy przyjmować cholestyraminy w ciągu godziny.
- metoklopramidem i domperydonom: metoklopramid i domperidon zwiększają szybkość wchłaniania paracetamolu. Jednakże nie trzeba unikać jednoczesnego stosowania.
- warfaryną: długotrwałe, regularne przyjmowanie paracetamolu może zwiększać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych z grupy kumaryn, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień; dawki przyjmowanie sporadycznie nie mają istotnego wpływu.

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe produkty zawierające ibuprofen oraz NLPZ) należy stosować z ostrożnością w leczeniu skojarzonym z:

- środkami przeciwzakrzepowymi: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).
- lekami przeciwnadciśnieniowymi: NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków.
- lekami przeciwpłytkowymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- kwasem acetylosalicylowym: z danych doświadczalnych wynika, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować wpływ małej dawki kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, podczas jednoczesnego stosowania. Chociaż istnieją niejasności dotyczące ekstrapolacji tych danych do sytuacji klinicznej, nie można wykluczyć możliwości, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć kardioprotekcyjne działanie małej dawki kwasu acetylosalicylowego. Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu podczas sporadycznego stosowania ibuprofenu (patrz punkt 5.1)
- glikozydami nasercowymi: NLPZ mogą nasilać niewydolność serca, zmniejszać wskaźnik filtracji kłębuszkowej i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- cyklosporyną: zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

- kortykosteroidami: zwiększone ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- diuretykami: osłabienie działania diuretyków. Diuretyki mogą zwiększać ryzyko nefrotoksyczności NLPZ.
- litem: zmniejszone wydalanie litu.
- metotreksatem: zmniejszone wydalanie metotreksatu.
- mifeprystonem: nie należy stosować NLPZ w okresie 8–12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ mogą one osłabiać działanie mifeprystonu.
- antybiotykami z grupy chinolonów: dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko drgawek.
- takrolimusem: prawdopodobnie zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusu.
- zydowudyną: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego podania zydowudyny i NLPZ. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko krwawienia do stawów i tworzenia krwiaków u pacjentów z hemofilią zarażonych wirusem HIV, którzy są jednocześnie leczeni zydowudyną i ibuprofenem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

W związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ u ludzi zgłaszano występowanie wad wrodzonych; jednakże częstość ich występowania była nieduża oraz nie występowały one według określonego wzorca. W oparciu o znane działanie NLPZ na rozwój układu sercowo-naczyniowego płodu (ryzyko przedwczesnego zwężenia/zamknięcia przewodu tętniczego), produkt leczniczy jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy może opóźnić początek akcji porodowej oraz wydłużać czas trwania porodu, a także zwiększać ryzyko krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka (patrz punkt 4.3). Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Ibuxal Plus może powodować małowodzie wynikające z zaburzenia czynności nerek płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po zastosowaniu leczenia w drugim trymestrze, które w większości ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, nie należy stosować produktu Ibuxal Plus w pierwszym i drugim trymestrze ciąży oraz w trakcie porodu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli Ibuxal Plus jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas trwania leczenia możliwie najkrótszy.

Po zastosowaniu Ibuxal Plus przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Stosowanie produktu Ibuxal Plus należy przerwać w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Podczas trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na wystąpienie:

- działania toksycznego na układ krążenia i oddechowy (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),

- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

Natomiast u matki i płodu w końcowym okresie ciąży na wystąpienie:

- wydłużonego czasu krwawienia, działania przeciw płytkowego, które mogą wystąpić już po zastosowaniu nawet bardzo małych dawek,
- hamowania skurczów macicy prowadzącego do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.

Dane epidemiologiczne dotyczące rozwoju układu nerwowego dzieci narażonych na paracetamol dają niejednoznaczne wyniki.

W związku z tym produkt leczniczy Ibuxal Plus jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych dawkach (0,0008% dawki podanej matce) do mleka kobiecego. Nie są znane szkodliwe działania u niemowląt.

Paracetamol przenika do mleka kobiecego, ale w stopniu nieistotnym klinicznie. Na podstawie dostępnych danych nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią.

W związku z powyższym nie ma konieczności przerywania karmienia piersią w trakcie krótkotrwałego stosowania produktu leczniczego w zalecanych dawkach.

Płodność

Patrz punkt 4.4 w odniesieniu do płodności u kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po zastosowaniu leków z grupy NLZP możliwe jest wystąpienie takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy, senność, zmęczenie oraz zaburzenia widzenia. Jeśli u pacjenta pojawiają się wymienione objawy, nie powinien on 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 długotrwale.

Częstości występowania są określone jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Zaburzenia	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego (agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i małopłytkowość). Pierwszymi objawami są:
--	---------------	---

		gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia jamy ustnej, objawy grypopodobne, silne zmęczenie, krwawienia i siniaki oraz krwawienia z nosa o nieznannej etiologii.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości, takie jak nieswoiste reakcje nadwrażliwości i reakcje anafilaktyczne. Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego krwi (reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczyniowy lub wstrząs zagrażający życiu).
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Dezorientacja, depresja i omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy i zawroty głowy.
	Bardzo rzadko	Parestezja, zapalenie nerwu wzrokowego i senność. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy lub mieszana choroba tkanki łącznej) odnotowano jałowe zapalenie opon mózgowych objawiające się: sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką oraz dezorientacją (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy.
Zaburzenia dotyczące serca	Bardzo rzadko	Niewydolność serca i obrzęk. ¹
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie ¹ .
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Reaktywność dróg oddechowych, w tym astma, nasilenie objawów astmy, skurcz oskrzeli i duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, dyspepsja, nudności, dyskomfort w jamie brzusznej, wymioty.
	Niezbyt często	Wzdęcia i zaparcia Owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego objawiające się smolistymi stolcami lub krwawymi wymiotami, niekiedy zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego oraz choroba Crohna po podaniu produktu leczniczego (patrz punkt 4.4). Rzadziej odnotowywano zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie trzustki.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby lub żółtaczką. W przypadku przedawkowania paracetamolu może wystąpić ostra niewydolność wątroby,

		niewydolność wątroby, martwica wątroby oraz uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Różnego rodzaju wysypki, w tym świąd oraz pokrzywka. Obrzęk naczynioruchowy oraz obrzęk twarzy.
	Bardzo rzadko	Nadmierna potliwość, plamica oraz światłowstręt. Dermatoza złuszcząca. Pojawienie się pęcherzy, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami narządowymi (zespół DRESS).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Różne postaci objawów działania nefrotoksycznego, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra lub przewlekła niewydolność nerek.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie oraz złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz zmienione parametry wskaźników wątrobowych po podaniu paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi oraz zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyninowej we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zwiększenie liczby płytek krwi.

¹Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętnicznych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru) (patrz punkt 4.4.).

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 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, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe.
- b) U osób regularnie spożywających alkohol w ilościach przekraczających dopuszczalne normy.
- c) U osób z możliwym niedoborem glutationu w związku z np. zaburzeniem odżywiania, mukowiscydozą, infekcjami związanymi z HIV, głodem się, kacheksją.

Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach są bledność, nudności, wymioty, jadłowstręt 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.

Postępowanie po przedawkowaniu

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 narządów 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 osiągnięta 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

Objawy przedawkowania

U większości pacjentów przyjmujących klinicznie znaczące dawki NLPZ mogą wystąpić jedynie: nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą także wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. Cięższe zatrucie wpływa toksycznie na ośrodkowy układ nerwowy i objawia się sennością, a sporadycznie także pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić drgawki. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić kwasica metaboliczna, a czas protrombinowy i wskaźnik INR mogą być wydłużone, prawdopodobnie

z powodu wpływu na aktywność czynników krzepnięcia krwi. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Postępowanie po przedawkowaniu

Leczenie powinno mieć charakter objawowy i podtrzymujący, i powinno obejmować utrzymanie drożności dróg oddechowych, monitorowanie czynności serca i funkcji życiowych, do momentu osiągnięcia stabilizacji stanu chorego. Należy rozważyć doustne podanie węgla aktywowanego w ciągu 1 godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku wystąpienia objawów astmy należy podać lek rozszerzający oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Układ mięśniowo-szkieletowy, leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego, ibuprofen w połączeniach.

Kod ATC: M01AE51

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 osobno.

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność hamowania syntezy prostaglandyn została potwierdzona w konwencjonalnych modelach zwierzęcych stanu zapalnego. Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia czuciowych nerwów bólowych na działanie przekazników takich jak bradykinina. Działanie przeciwbólowe ibuprofenu 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.

Z danych doświadczalnych wynika, że ibuprofen może kompetywnie hamować wpływ niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, podczas jednoczesnego stosowania. 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 krwi. Choć istnieją niejasności dotyczące ekstrapolacji tych danych do sytuacji klinicznej, nie można wykluczyć możliwości, że regularne, długotrwałe przyjmowanie ibuprofenu może zmniejszyć kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu podczas sporadycznego stosowania ibuprofenu (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.

Wykazano skuteczność kliniczną ibuprofenu i paracetamolu 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 w badaniach z użyciem modeli bólu gardła, bólu mięśni, urazu tkanek miękkich oraz bólu pleców.

Ten produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni 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.

Skuteczność kliniczna

Posumowanie badań klinicznych po podaniu 2 tabletek

Przeprowadzono randomizowane badania, z podwójnie ślełą 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 badanego produktu leczniczego przez uczestników badań wykazała wysoki poziom zadowolenia - 93,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Ten produkt złożony uzyskał znacząco lepsze wyniki niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,001$).

Przeprowadzono randomizowane badanie, z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem 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 uczestników badania wykazała wysoki poziom zadowolenia, w długotrwałym leczeniu bólu kolana 60,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały”. Produkt uzyskał znacząco lepsze wyniki niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen

Wchłanianie

Ibuprofen wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego. Ibuprofen będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany w osoczu po 5 minutach oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 1-2 godzinach po podaniu na czczo. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie posiłku, stężenie ibuprofenu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 25 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Dystrybucja

Ibuprofen silnie wiąże się z białkami osocza. Ibuprofen przenika do płynu maziowego.

Metabolizm

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.

Eliminacja

Wydalanie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Ograniczone badania wykazują, że ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią w bardzo małych stężeniach.

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

Paracetamol

Wchłanianie

Paracetamol wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza jest nieistotne w przypadku stosowania w dawkach terapeutycznych, chociaż jest to ono zależne od wielkości dawki. Paracetamol będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany po 5 minutach oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 0,5-0,67 godzin po podaniu na czczo. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie posiłku, stężenie paracetamolu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 55 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Metabolizm

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie.

Mniej ważny metabolit powstały na drodze hydroksylacji, który wytwarzany jest zwykle w bardzo małych ilościach przez wielofunkcyjne oksydazy wątrobowe i ulega detoksykacji poprzez reakcję sprzęgania z glutationem wątrobowym, w przypadku przedawkowania paracetamolu może gromadzić się w wątrobie i powodować jej uszkodzenie.

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

Eliminacja

Paracetamol jest 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.

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.

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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Kroskarmeloza sodowa
Celuloza, mikrokrystaliczna
Krzemionka, koloidalna bezwodna
Glicerolu dibehenian

Otoczka:

Opadry White AMB II
Alkohol poliwinylowy-częściowo zhydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Glicerolu monokaprylokapronian
Sodu laurylosiarczan

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

Tabletki powlekane są pakowane w blistry:

Blister z białej folii PVC/PVDC/Aluminium zawierający odpowiednią liczbę tabletek powlekanych
lub

Blister z białej folii PVC/PVDC/Aluminium z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci, zawierający odpowiednią liczbę tabletek powlekanych.

Pudełko tekturowe zawierające 1 blister (10 tabletek) lub 2 blistry (20 tabletek) oraz ulotkę dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26257

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.02.2021

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

27.12.2022