

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen/Paracetamol Mylan, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg ibuprofenu i 500 mg paracetamolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki 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

Do stosowania doraźnego w celu zniesienia łagodnego do umiarkowanego bólu związanego z migreną, bólu głowy, bólu pleców, bólów menstruacyjnych, bólu zęba i bólu mięśni, objawów przeziębienia i grypy, bólu gardła oraz gorączki. Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni w leczeniu bólu, którego nie złagodził ibuprofen lub paracetamol stosowane oddzielnie.

Ibuprofen/Paracetamol Mylan przeznaczony jest do stosowania u dorosłych w wieku 18 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

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

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

Dorośli: Jedna tabletki do trzech razy na dobę, popijana wodą. Należy zachować co najmniej sześciogodzinną przerwę między pojedynczymi dawkami.

Jeśli po przyjęciu jednej tabletki objawy nie ustępują, można przyjąć maksymalnie dwie tabletki do trzech razy na dobę.

Należy zachować co najmniej sześciogodzinną przerwę między pojedynczymi dawkami.

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

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

U osób w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia poważnych następstw w postaci działań niepożądanych jest zwiększone. Jeśli istnieje konieczność podania leku z grupy NLPZ, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę w możliwie najkrótszym czasie. W trakcie leczenia lekami z grupy NLPZ należy regularnie monitorować stan pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

Dzieci i młodzież

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

Paracetamol u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstęp między dawkami. Produkty lecznicze zawierające paracetamol nie powinny być stosowane w ciężkich zaburzeniach czynności hepatocytów (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Skuteczna dawka dobową nie powinna być większa niż 60 mg/kg mc. na dobę (do maksymalnie 2 g na dobę) w następujących sytuacjach:

- u osób dorosłych o masie ciała poniżej 50 kg
- w łagodnej lub umiarkowanej niewydolności wątroby
- w zespole Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna)
- w odwodnieniu
- w długotrwałym niedożywieniu
- w przewlekłej chorobie alkoholowej

Paracetamol u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstęp między dawkami. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek należy zachować odstęp między dawkami wynoszący co najmniej 6 godzin (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Aby ograniczyć działania niepożądane, zalecane jest przyjmowanie tego produktu leczniczego w czasie posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

- U pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- W przypadku stosowania jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol – 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 przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- U pacjentów z czynną lub nawracającą chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy, lub krwotokiem z przewodu pokarmowego (dwa lub więcej niezależne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- U pacjentów z istniejącym obecnie lub stwierdzonym w przeszłości owrzodzeniem, perforacją lub krwawieniem z przewodu pokarmowego, włączając w to przypadki związane z przyjmowaniem leków z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi.

- U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).
- W przypadku stosowania jednocześnie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi 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 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

Ten lek jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie zaleca się jego stosowania dłużej niż przez 3 dni.

Nie należy stosować dawki większej niż zalecana.

Jeśli objawy utrzymują się, należy zgłosić się do lekarza.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Paracetamol

Zaleca się ostrożność w przypadku podawania paracetamolu pacjentom 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. Nie przyjmować z żadnymi innymi produktami zawierającymi paracetamol. W przypadku przedawkowania należy natychmiast zgłosić się po poradę do lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia opóźnionego poważnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania paracetamolu z flukloksacyliną ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (ang. high anion gap metabolic acidosis, HAGMA), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, sepsą, niedożywieniem i innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekłym alkoholizmem), a także osoby stosujące maksymalne dobowe dawki paracetamolu. Zaleca się ściśle monitorowanie, w tym pomiar stężenia 5-oksoproliny w moczu.

Ibuprofen

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych można zminimalizować, stosując najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do opanowania objawów (patrz punkt 4.2 oraz zagrożenia dotyczące układu pokarmowego i układu krążenia poniżej) i przyjmując produkt leczniczy podczas posiłku (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane po podaniu NLPZ, a zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforacja przewodu pokarmowego, które mogą mieć skutek śmiertelny (patrz punkt 4.2).

Maskowanie objawów podstawowych infekcji

Ibuprofen/Paracetamol Mylan może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnienia rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, a tym samym do pogorszenia wyników zakażenia. Zaobserwowano to w przypadku bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli Ibuprofen/Paracetamol Mylan jest podawany w celu złagodzenia gorączki lub bólu związanego z zakażeniem, zaleca się monitorowanie zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występują:

- *Zaburzenia układu oddechowego*

Zgłaszano, że u pacjentów ze stwierdzoną obecnie lub w przeszłości astmą oskrzelową albo chorobą

alergiczną leki z grupy NLPZ wywoływały skurcz oskrzeli.

SLE oraz mieszana choroba tkanki łącznej

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej ryzyko wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może być zwiększone (patrz punkt 4.8).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Konieczne jest odpowiednie monitorowanie i udzielenie porady medycznej u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) zastoinową niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w wywiadzie, ponieważ zgłaszano przypadki zatrzymania płynów, nadciśnienia tętniczego i obrzęków w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

Dane z badań klinicznych wskazują na to, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują na to, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowych.

U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasy II-III wg NYHA), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować wyłącznie po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać podawania dużych dawek (2400 mg na dobę).

Należy również dokładnie zastanowić się przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

- *Zaburzenia sercowo-naczyniowe, nerek i wątroby*

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

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów, u których pojawią się oznaki pogorszenia czynności wątroby. U pacjentów, u których wystąpi ciężka niewydolność wątroby, należy przerwać leczenie (patrz punkt 4.3).

- *Działania dotyczące układu pokarmowego*

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna) ze względu na możliwość zaostrzenia zmian chorobowych (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 w wywiadzie.

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, zwłaszcza gdy była powikłana krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki. U tych

pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych produktów leczniczych mogących zwiększyć 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 w przeszłości występowały działania toksyczne w obrębie przewodu pokarmowego, a zwłaszcza osobom w podeszłym wieku, zaleca się zgłaszanie wszelkich nietypowych objawów brzusznych (w szczególności krwawienia z przewodu pokarmowego), szczególnie na początku leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, 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*

Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko wystąpienia tych reakcji jest największe na początku leczenia, przy czym w większości przypadków reakcje te występowały w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano występowanie ostrej uogólnionej osutki kropkowej (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP) w związku ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen. Należy przerwać podawanie tego produktu leczniczego po wystąpieniu po raz pierwszy przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany na błonach śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości.

- *Zaburzenia płodności u kobiet*

Ograniczona ilość dowodów wskazuje na to, że leki hamujące aktywność cyklooksygenazy/syntezę prostaglandyn mogą zaburzać płodność u kobiet wpływając na owulację i nie są zalecane u kobiet podejmujących próby zajścia w ciążę. Działanie to jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia. U kobiet mających problem z zajściem w ciążę lub kobiet, u których przeprowadzana jest diagnostyka niepłodności, należy rozważyć odstawienie tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

- Kwasem acetylosalicylowym, chyba że lekarz zalecił przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (nieprzekraczającej 75 mg na dobę) (patrz punkt 4.4). Dane z badań eksperymentalnych wskazują na to, że ibuprofen może w sposób kompetycyjny hamować wpływ kwasu acetylosalicylowego stosowanego w małej dawce na agregację płytek krwi, jeśli leki te są podawane równocześnie. Chociaż nie ma pewności, czy dane te można ekstrapolować do warunków klinicznych, nie da się wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne stosowanie nie ma znaczącego klinicznie wpływu (patrz punkt 5.1).
- Innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt

4.3).

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające paracetamol) należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z:

- Chloramfenikolem: zwiększenie stężenia chloramfenikolu w osoczu.
- Cholestyraminą: 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.
- Metoklopramidem i domperydinem: metoklopramid i domperidon zwiększają wchłanianie paracetamolu. Nie trzeba jednak unikać jednoczesnego zastosowania tych leków.
- Warfaryną: długotrwale, regularne przyjmowanie paracetamolu 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.
- Flukloksacyliną: Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne przyjmowanie wiązało się z kwasicą metaboliczną z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie inne produkty lecznicze zawierające ibuprofen oraz NLPZ) należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z:

- Lekami przeciwzakrzepowymi: leki z grupy NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny (patrz punkt 4.4).
- Lekami przeciwnadciśnieniowymi (inhibitory konwertazy angiotensyny ACE i antagoniści angiotensyny II) oraz lekami moczopędnymi: NLPZ mogą osłabiać działanie tych produktów leczniczych. U niektórych pacjentów z osłabieniem czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z osłabieniem czynności nerek) jednoczesne podawanie inhibitora ACE lub antagonisty angiotensyny II i leków hamujących cyklooksygenazę może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek (w tym możliwość wystąpienia ostrej niewydolności nerek), które zazwyczaj jest odwracalne. Te interakcje należy wziąć pod uwagę u pacjentów przyjmujących koksylby jednocześnie z inhibitorami ACE lub antagonistami angiotensyny II. Dlatego takie skojarzenie należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań nefrotoksycznych NLPZ.
- Lekami przeciwplatetkowymi i selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Glikozydami nasercowymi: leki z grupy NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, zmniejszać wartość współczynnika GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Cyklosporyną: zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego.
- Kortykosteroidami: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Lekami moczopędnymi: osłabienie działania moczopędnego. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań nefrotoksycznych NLPZ.
- Litem: zmniejszone wydalanie litu.
- Metotreksatem: zmniejszone wydalanie metotreksatu.
- Mifeprystonem: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu ze względu na możliwość osłabienia działania mifeprystonu przez NLPZ.
- Antybiotykami z grupy chinolonów: dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują na to, 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.
- Takrolimusem: możliwe zwiększenie działania nefrotoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusu.
- Zydowudyną: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego

podawania zydowudyny i leków z grupy NLPZ. Istnieją dane dotyczące zwiększenia ryzyka krwawienia do stawów i powstawania krwiałków u chorych HIV (+) z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tabletek powlekanych zawierających ibuprofen + paracetamol w dawce 200 mg + 500 mg u kobiet w okresie ciąży.

Paracetamol

Badania epidemiologiczne dotyczące ciąży u ludzi wykazały brak szkodliwych skutków wynikających ze stosowania paracetamolu w zalecanej dawce.

Duża ilość danych zebranych od kobiet w ciąży nie wskazuje na możliwość spowodowania wad rozwojowych ani toksyczny wpływ na płód lub noworodka. Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu w łonie matki są niejednoznaczne. Jeśli wymaga tego stan kliniczny, paracetamol może być stosowany w okresie ciąży, należy jednak podawać go w najmniejszej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas i możliwie jak najrzadziej.

Ibuprofen

Zahamowanie syntezy prostaglandyn może mieć niepożądany wpływ na ciążę lub rozwój zarodka i płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększenie ryzyka poronienia i wad rozwojowych serca oraz wytrzewienia jelit po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego było zwiększone z <1% do maksymalnie około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się w miarę zwiększania dawki i czasu trwania leczenia. Wykazano, że u zwierząt podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie prawdopodobieństwa utraty zarodka przed i po zagnieżdżeniu oraz obumarcia zarodka i płodu. Ponadto zgłaszano zwiększenie częstości występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

Począwszy od 20. tygodnia ciąży, stosowanie ibuprofenu może spowodować małowodzie na skutek zaburzenia czynności nerek płodu. Może to nastąpić w krótkim czasie po rozpoczęciu leczenia i zazwyczaj jest odwracalne po przerwaniu podawania leku. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, które w większości ustąpiły po zaprzestaniu leczenia. Z tego względu nie należy podawać ibuprofenu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany u kobiety starającej się zajść w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas leczenia możliwie najkrótszy.

Należy rozważyć monitorowanie pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego w okresie prenatalnym po kilkudniowej ekspozycji na ibuprofen, począwszy od 20. tygodnia ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy przerwać stosowanie produktu Ibuprofen/Paracetamol Mylan.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą spowodować narażenie płodu na ryzyko:

- wystąpienia objawów toksyczności krążeniowo-oddechowej (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego ductus arteriosus i nadciśnienie płucne);
- wystąpienia zaburzeń czynności nerek, które mogą przekształcić się w niewydolność nerek z małowodziem (patrz wyżej);

a pod koniec ciąży narażenie matki i noworodka na:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne możliwe nawet po przyjęciu bardzo małych dawek;

- zahamowanie akcji skurczowej macicy powodujące opóźnienie lub przedłużenie porodu.

W związku z tym stosowanie produktu Ibuprofen/Paracetamol Mylan jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych ilościach (0,0008% dawki podanej matce) do mleka kobiecego. Szkodliwy wpływ na organizm niemowląt jest nieznan.

Paracetamol przenika w niewielkich ilościach do mleka kobiet karmiących piersią, ale nie w ilościach istotnych klinicznie. Na podstawie dostępnych danych nie ma przeciwwskazań do karmienia piersią.

Z tego względu nie jest konieczne przerywanie karmienia piersią w przypadku krótkotrwałego stosowania tego produktu w zalecanej dawce.

Płodność

Informacje dotyczące płodności u kobiet, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ibuprofen/Paracetamol Mylan wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ możliwe jest wystąpienie takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy, senność, zmęczenie oraz zaburzenia widzenia.

W razie ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne przeprowadzone z zastosowaniem skojarzenia ibuprofenu+paracetamolu nie wykazały żadnych działań niepożądanych innych niż te obserwowane w przypadku podawania oddzielnie ibuprofenu lub paracetamolu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane, które zarejestrowano w ramach monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii u pacjentów przyjmujących osobno ibuprofen lub osobno paracetamol krótko- i długotrwale, zestawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania zdarzenia niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenia niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość z pokrzywką i świądem ² .

	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować obrzęk twarzy, języka i gardła, duszność, tachykardię, spadek ciśnienia krwi, (reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioworuchowy lub ciężki wstrząs) ² .
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Kwasica metaboliczna ¹⁰ .
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Dezorientacja, depresja i omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy i zawroty głowy.
	Rzadko	Parestezja.
	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowych ³ , zapalenie nerwu wzrokowego i senność.
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy.
Zaburzenia serca	Często	Obrzęki.
	Bardzo rzadko	Niewydolność serca ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze ⁴ .
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Reaktywność dróg oddechowych w tym astma, nasilenie objawów astmy, skurcz oskrzeli i duszność ² .
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności oraz dolegliwości brzuszne ⁵ .
	Niezbyt często	Owrzodzenie przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego, smoliste stolce lub krwawe wymioty ⁶ , owrzodzenie jamy ustnej i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz choroby Crohna ⁷ , zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki, wzdęcia i zaparcia.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczką ⁸ .
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość.
	Niezbyt często	Różne wysypki na skórze ² .
	Bardzo rzadko	Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ² . Dermatozy złuszczone, plamica, nadwrażliwość na światło.
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS), ostra uogólniona osutka kropkowa (ang. acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Różne postaci objawów działania nefrotoksycznego, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek ⁹ .
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie i złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby po podaniu paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
	Niezbyst często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny oraz zwiększenie liczby płytek krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

¹Przykładowo, mogą to być: agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i trombocytopenia.

Pierwszymi objawami są gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, ciężkie wyczerpanie, krwawienia i siniaki oraz krwawienie z nosa o nieznanej etiologii.

²Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Mogą to być: (a) nieswoiste reakcje alergiczne i anafilaksja, (b) reaktywność dróg oddechowych, np. astma, nasilenie objawów astmy, skurcz oskrzeli lub duszność, albo (c) różne odczyny skórne, w tym różnego rodzaju wysypki, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy i (rzadziej) dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona oraz rumień wielopostaciowy).

³Mechanizm patogenetyczny polekowego jałowego zapalenia opon mózgowych nie został w pełni poznany. Jednak dostępne dane dotyczące jałowego zapalenia opon mózgowych związanego z przyjmowaniem NLPZ wskazują na reakcję nadwrażliwości (ze względu na związek czasowy z przyjęciem leku i ustąpieniem objawów po jego odstawieniu). Należy zwrócić uwagę na to, że w pojedynczych przypadkach w trakcie leczenia ibuprofenem u pacjentów z zaburzeniami układu immunologicznego (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej) obserwowano jałowe zapalenie opon mózgowych objawiające się: sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub dezorientacją (patrz punkt 4.4).

⁴Badania kliniczne wskazują na to, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

⁵Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego.

⁶Niekiedy zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

⁷Patrz punkt 4.4

⁸W przypadku przedawkowania paracetamolu mogą wystąpić: ostra niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby oraz uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

⁹Zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania, z towarzyszącym wzrostem stężenia mocznika w surowicy oraz obrzękiem. Obejmuje również martwicę brodawek nerkowych.

¹⁰Doświadczenia z okresu po wprowadzeniu do obrotu: bardzo rzadkie przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, gdy paracetamol stosowany jest jednocześnie z fluksoksacyliną, zwykle w obecności czynników ryzyka (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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Paracetamol

Uszkodzenie wątroby jest możliwe u osób dorosłych po przyjęciu 10 g (co odpowiada 20 tabletkom) lub większej dawki paracetamolu. Po przyjęciu 5 g (co odpowiada 10 tabletkom) lub większej dawki paracetamolu może dojść do uszkodzenia wątroby, jeśli u pacjenta występuje jeden lub więcej poniższych czynników ryzyka:

- a) Długotrwałe leczenie karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, dziurawcem zwyczajnym lub innymi produktami leczniczymi indukującymi enzymy wątrobowe.
- b) Regularne spożywanie alkoholu w ilościach przekraczających dopuszczalne normy.
- c) Możliwy niedobór glutationu, np. z powodu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia HIV, głodzenia się, wyniszczenia organizmu (kacheksji).

Objawy

Objawami przedawkowania paracetamolu w okresie pierwszych 24 godzin są błądź, nudności, wymioty, jadłowstręt oraz ból brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą ujawnić się w ciągu 12 do 48 godzin od przedawkowania w postaci nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy oraz kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia niewydolność wątroby może doprowadzić do encefalopatii, krwotoku, hipoglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Nawet w przypadku braku oznak ciężkiego uszkodzenia wątroby może wystąpić ostra niewydolność nerek z martwicą kanalików nerkowych, objawiająca się bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem. Zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca oraz zapalenia trzustki.

Sposób postępowania

W przypadku przedawkowania paracetamolu bardzo istotne jest natychmiastowe rozpoczęcie leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien zostać pilnie skierowany do szpitala w celu niezwłocznej interwencji. Objawy mogą ograniczać się do nudności lub wymiotów i mogą nie oddawać stopnia przedawkowania ani ryzyka uszkodzenia narządów wewnętrznych. Należy postępować zgodnie z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia przedawkowania.

Jeśli do przedawkowania doszło w okresie 1 godziny, należy rozważyć podanie węgla aktywnego. Stężenie paracetamolu w osoczu należy oznaczyć co najmniej 4 godziny od zażycia (wcześniejsze pomiary nie są wiarygodne).

W okresie do 24 godzin od zażycia paracetamolu można zastosować N-acetylocysteinę, jednak maksymalne działanie ochronne można uzyskać nie później niż 8 godzin od zażycia. Po tym czasie gwałtownie zmniejsza się skuteczność tego antidotum.

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

Pacjenci, u których po 24 godzinach od zażycia paracetamolu wystąpią ciężkie zaburzenia czynności wątroby, powinni zgłosić się po poradę do specjalisty od zatruc i być leczeni zgodnie z ustalonymi standardami postępowania.

Ibuprofen

U dzieci objawy mogą wystąpić po spożyciu ibuprofenu w dawce przekraczającej 400 mg/kg mc. U dorosłych zależność odpowiedzi od dawki jest mniej wyraźna.

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

Objawy

U większości pacjentów po przyjęciu znacznych ilości leków z grupy NLPZ wystąpią objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólów nadbrzusza lub znacznie rzadziej biegunki. Ponadto mogą również wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. W przypadku cięższego przedawkowania objawy zatrucia obejmują ośrodkowy układ nerwowy i objawiają się sennością, sporadycznie pobudzeniem oraz dezorientacją lub śpiączką. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużony czas protrombinowy/zwiększona wartość międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR), co prawdopodobnie związane jest z zakłóceniem działania czynników krzepnięcia w układzie krążenia. U pacjentów odwodnionych mogą wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzenie wątroby. U chorych na astmę możliwe jest zaostrzenie objawów astmy.

Sposób postępowania

Należy zastosować leczenie objawowe i wspomagające, zapewnić drożność dróg oddechowych oraz monitorować czynność serca i czynności życiowe pacjenta do czasu ich ustabilizowania. Jeśli pacjent zgłosi się w ciągu 1 godziny od przyjęcia ilości potencjalnie toksycznych, należy rozważyć doustne podanie węgla aktywnego. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek, należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. W przypadku astmy podać leki rozszerzające oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: układ mięśniowo-szkieletowy, niesteroidowe produkty przeciwzapalne i przeciwrheumatyczne, pochodne kwasu propionowego. Ibuprofen w połączeniach, kod ATC: M01AE51

Farmakologiczne działania ibuprofenu i paracetamolu różnią 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 ogólnych doświadczalnych modelach zwierzęcych stanu zapalnego. Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia czuciowych nerwów nocycyptywnych 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. Wykazano także, że ibuprofen hamuje migrację indukowanych limfocytów do miejsc stanu zapalnego. Ibuprofen wykazuje znaczące działanie w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo w wyniku 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 doświadczalne wskazują na to, że ibuprofen może w sposób kompetycyjny hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. W niektórych badaniach farmakodynamicznych po podaniu pojedynczych dawek

ibuprofenu 400 mg w ciągu 8 godzin przed podaniem lub 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) nastąpiło osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek.

Chociaż nie ma pewności, czy dane te można ekstrapolować do warunków klinicznych, nie da się wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne stosowanie ibuprofenu nie ma znaczącego klinicznie wpływu (patrz punkt 4.5).

Dokładny mechanizm działania paracetamolu wciąż nie został ostatecznie wyjaśniony, jednakże istnieje wiele dowodów potwierdzających hipotezę o jego ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Wyniki różnych badań biochemicznych wykazują ośrodkowe hamowanie aktywności enzymu COX-2. Paracetamol może także pobudzać aktywność 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) w drodze zstępującej, co blokuje przekazywanie bodźców bólowych nocyceptywnych w rdzeniu kręgowym. Wykazano, że paracetamol jest bardzo słabym inhibitorem obwodowej aktywności izoenzymów COX-1 i COX-2.

Wykazano skuteczność kliniczną ibuprofenu i paracetamolu w dolegliwościach bólowych związanych z bólem głowy, bólem zęba i bolesnym miesiączkowaniem oraz w gorączce; ponadto wykazano skuteczność u pacjentów z bólem i gorączką towarzyszącymi przeziębieniu i grypie, a także w modelach bólu, takich jak ból gardła, ból mięśni lub uraz tkanek miękkich i ból pleców.

Ibuprofen/paracetamol jest szczególnie odpowiedni w leczeniu bólu, którego nie złagodził ibuprofen w dawce 400 mg lub paracetamol w dawce 1000 mg stosowane oddzielnie i szybciej łagodzi ból niż sam ibuprofen.

Przeprowadzono randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo z zastosowaniem tego produktu złożonego stosując model ostrego, pooperacyjnego bólu zębów. W tych badaniach wykazano, że:

- Tabletki powlekane zawierające ibuprofen + paracetamol w dawce 200 mg+500 mg skuteczniej łagodzą ból niż ibuprofen w dawce 400 mg ($P < 0,05$) oraz paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$), w sposób istotny klinicznie i statystycznie.
- Działanie przeciwbólowe tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg utrzymuje się dłużej (8,4 godziny) niż działanie paracetamolu w dawce 500 mg (4 godziny; $p < 0,0001$) lub 1000 mg (5,2 godziny; $p < 0,0001$).
- W ogólnej ocenie badanego produktu przez pacjentów wykazano wysoki poziom zadowolenia - 88,0% osób oceniło skuteczność łagodzenia bólu przez tabletki powlekane zawierające ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg jako „dobrą”, „bardzo dobrą” lub „doskonałą”. Ten produkt złożony działał istotnie lepiej niż ibuprofen w dawce 200 mg, paracetamol w dawce 500 mg lub 1000 mg ($p < 0,001$ we wszystkich przypadkach).

Jedna dawka produktu w postaci tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg skuteczniej łagodzi ból niż połączenie paracetamolu w dawce 1000 mg z fosforanem kodeiny w dawce 30 mg ($p = 0,0001$) i nie ustępuje połączeniu ibuprofenu w dawce 400 mg z fosforanem kodeiny w dawce 25,6 mg.

Tabletki powlekane ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg mają szybki początek działania, przy czym mediana czasu wystarczającego do osiągnięcia „potwierdzonego odczuwalnego złagodzenia bólu” wynosi 15,6 minuty (1 tabletka) lub 18,3 minuty (2 tabletki), co oznacza działanie szybsze niż ibuprofenu w dawce 200 mg (30,1 minuty; $p < 0,001$), ibuprofenu w dawce 400 mg (23,8 minuty; $p = 0,0001$) i paracetamolu w dawce 500 mg (23,7 minuty; $p = 0,0001$). W przypadku tego produktu mediana czasu wystarczającego do osiągnięcia „znaczącego złagodzenia bólu” wynosi 39,3 minuty (1 tabletka) lub 44,6 minuty (2 tabletki), co oznacza działanie istotnie szybsze niż ibuprofenu w dawce 200 mg (80,0 minut; $p < 0,0001$), ibuprofenu w dawce 400 mg (70,5 minuty; $p = 0,0001$), paracetamolu w dawce 500 mg (50,4 minuty; $p = 0,001$) i paracetamolu w dawce 1000 mg (45,6 minuty; $p < 0,05$).

Przeprowadzono inne randomizowane badania z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo z zastosowaniem tego produktu złożonego w modelu ostrego, pooperacyjnego bólu zęba. W tych badaniach wykazano, że:

- Tabletki powlekane zawierające ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg skuteczniej łagodzą ból niż ibuprofen w dawce 400 mg ($p < 0,05$) i paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$)
- Działanie przeciwbólowe tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg utrzymuje się dłużej (9,1 godziny) niż działanie paracetamolu w dawce 500 mg (4 godziny) lub 1000 mg (5,2 godziny).
- W ogólnej ocenie badanego leku przez pacjentów wykazano wysoki poziom zadowolenia – 93,2% osób oceniło skuteczność łagodzenia bólu przez ten produkt jako „dobrą”, „bardzo dobrą” lub „doskonałą”. Ten produkt złożony działał istotnie lepiej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$).

Kolejne randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą grupy kontrolnej z zastosowaniem tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg w leczeniu przewlekłego bólu kolana. W tym badaniu wykazano, że:

- Tabletki powlekane zawierające ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg skuteczniej łagodzą ból niż paracetamol w dawce 1000 mg w leczeniu krótkotrwałym ($p < 0,01$) oraz leczeniu długotrwałym ($p < 0,01$).
- W ogólnej ocenie tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg przez pacjentów wykazano wysoki poziom zadowolenia – 60,2% osób oceniło działanie produktu w długotrwałym leczeniu bólu kolana jako „dobre” lub „doskonałe”. Tabletki powlekane zawierające ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg uzyskały znacząco lepsze rezultaty niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,001$).

Tabletki powlekane zawierające ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg skuteczniej łagodzą ból niż połączenie paracetamolu w dawce 1000 mg z fosforanem kodeiny w dawce 30 mg ($p < 0,0001$) oraz połączenie ibuprofenu w dawce 400 mg z fosforanem kodeiny w dawce 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ibuprofen wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i w znacznym stopniu wiąże z białkami osocza. Ibuprofen przenika do płynu maziowego. Ibuprofen stanowiący składnik tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg wykrywany jest w osoczu po upływie 5 minut, a maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest w ciągu 1-2 godzin po podaniu na pusty żołądek. W przypadku przyjmowania tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg podczas posiłku maksymalne stężenie ibuprofenu w osoczu było niższe i osiągane później średnio o 25 minut, ale ogólny stopień wchłaniania był taki sam.

Metabolizm

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, które w tej postaci lub w postaci sprzężonej wydalone są głównie przez nerki razem z nieznacznymi ilościami ibuprofenu w postaci niezmienionej. Proces wydalenia przez nerki przebiega szybko i całkowicie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Na podstawie ograniczonych danych z badań można stwierdzić, że ibuprofen przenika do mleka kobiecego w bardzo niskich stężeniach.

Nie obserwowano istotnych różnic profilu farmakokinetycznego ibuprofenu u osób w podeszłym wieku.

Paracetamol szybko wchłania się 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 stanowiący składnik tabletek powlekanych zawierających

ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg wykrywany jest w osoczu po upływie 5 minut, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 0,5-0,67 godziny po podaniu na pusty żołądek. W przypadku przyjmowania tabletek powlekanych zawierających ibuprofen+paracetamol w dawce 200 mg+500 mg podczas posiłku maksymalne stężenie paracetamolu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 55 minut, przy czym ogólny stopień wchłaniania był podobny.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem głównie w postaci sprzężonej z kwasem glukuronowym i siarkowym, a w około 10% w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu wydalone jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin.

Mniej ważny metabolit, pochodna hydroksylowana wytwarzana zwykle w bardzo małych ilościach przez wielofunkcyjne oksydazy wątrobowe, która 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 profilu farmakokinetycznego paracetamolu u osób w podeszłym wieku.

Dostępność biologiczna oraz profile farmakokinetyczne ibuprofenu i paracetamolu przyjętych w postaci tego produktu leczniczego nie zmieniają się po przyjęciu w połączeniu w dawce pojedynczej lub wielokrotnej.

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa toksykologicznego ibuprofenu i paracetamolu potwierdzono w badaniach doświadczalnych na zwierzętach i obszernych 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: Dane z konwencjonalnych badań prowadzonych zgodnie z przyjętymi aktualnie standardami oceny toksycznego wpływu na rozród i rozwój są niedostępne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy
Talk
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 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 tekturowych pudełkach po 10, 12, 16 lub 20 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25916

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.06.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2023