

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nurofen Ultima, *Ibuprofenum* + *Paracetamolum*, 200 mg + 500 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.
(tabletki)

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie doustne i krótkotrwałe.

Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do złagodzenia objawów. Pacjent powinien skontaktować się z lekarzem jeśli objawy utrzymują się lub nasilają się lub gdy konieczne jest stosowanie leku przez okres dłuższy niż 3 dni.

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

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

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

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

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

U osób w podeszłym wieku częściej występują działania niepożądane. Jeśli istnieje konieczność podania leku z grupy NLPZ, należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę w najkrótszym czasie koniecznym do złagodzenia objawów. W trakcie leczenia lekami z grupy NLPZ należy regularnie monitorować stan pacjenta ze względu na możliwość wystąpienia krwawień z przewodu pokarmowego.

Nie stosować u dzieci poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku, po zastosowaniu leków z grupy NLPZ, częściej występują działania niepożądane, szczególnie krwawienia i perforacje przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których występują:

- *Zaburzenia oddychania*

U pacjentów z czynną lub w wywiadzie astmą oskrzelową odnotowano 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 naczynia mózgowe*

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie lub łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, tak jak z zatrzymaniem płynów i z obrzękami, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe zalecenia. Zatrzymanie płynów i obrzęków były zgłaszane w związku z leczeniem NLPZ.

Z badań klinicznych i epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg na dobę) przez długi okres czasu może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar). Generalnie, badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie małych dawek ibuprofenu (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka zawału serca.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyniową mózgu powinni być leczeni ibuprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu).

- *Krwawienie, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego*

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, szczególnie jeśli było ono powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. U tych pacjentów oraz u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi lekami zwiększającymi ryzyko dotyczące układu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz poniżej i punkt 4.5).

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

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 wychwyty serotoniny lub leki antyagregacyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

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

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

- *SLE oraz choroby mieszane tkanki łącznej*

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

- *Reakcje skórne*

Bardzo rzadko po zastosowaniu NLPZ opisywano ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, reakcje skórne, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (patrz punkt 4.8). Największe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów obserwuje się we wczesnym etapie terapii. W większości przypadków początek wystąpienia reakcji następował w ciągu pierwszego miesiąca leczenia. 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. U kobiet mających problem z zajściem w ciążę lub kobiet przechodzących badania płodności należy rozważyć odstawienie leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające paracetamol) jest przeciwwskazany do stosowania jednocześnie z innymi lekami zawierającymi paracetamol – zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

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

- kwasem acetylosalicylowym, chyba że kwas acetylosalicylowy podawany jest w małych dawkach (nie więcej niż 75 mg na dobę) na zlecenie lekarza, ponieważ zwiększa się ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).
- innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2), bo zwiększa się ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

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

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

- warfaryna: po długotrwałym, regularnym przyjmowaniu paracetamol może zwiększać działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych leków z grupy kumaryn, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień; dawki przyjmowanie sporadycznie nie mają na to istotnego wpływu.

Ten produkt leczniczy (podobnie jak wszystkie pozostałe leki zawierające ibuprofen oraz leki z grupy NLPZ) należy stosować z ostrożnością gdy jednocześnie stosowane są:

- leki przeciwzakrzepowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny
- leki przeciwnadciśnieniowe: leki z grupy NLPZ mogą zmniejszać działanie tych leków
- leki przeciwplytkowe i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)
- kwas acetylosalicylowy: dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy obydwa leki są podawane jednocześnie. Jednak w związku z ograniczoną liczbą danych i brakiem pewności co do ekstrapolacji danych *ex vivo* w odniesieniu do sytuacji klinicznej, nie można wyciągnąć wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu oraz uważa się, że doraźne stosowanie ibuprofenu nie wywiera działania mającego znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.1)
- glikozydy nasercowe: leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko niewydolności serca, zmniejszać wartość współczynnika GFR oraz zwiększać stężenie glikozydów w osoczu
- cyklosporyna: zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego
- kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- diuretyki: osłabienie działania diuretyków. Diuretyki mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego leków ze strony NLPZ.
- lit: zmniejszone wydalanie litu
- metotreksat: zmniejszone wydalanie metotreksatu
- mifepryston: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8-12 dni po podaniu mifeprystonu, gdyż działanie mifeprystonu może ulec zmniejszeniu
- antybiotyki z grupy chinolonów: dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
- takrolimus: prawdopodobnie zwiększone ryzyko działania nefrotoksycznego w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ i takrolimusu
- zydowudyna: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego podania zydowudyny i leków z grupy NLPZ. Istnieją dane dotyczące zwiększonego ryzyka krwawienia do stawu i powstawania krwiaków u chorych z HIV (+) z hemofilią leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

W oparciu o dane dotyczące stosowania leków z grupy NLPZ u ludzi odnotowywane były wady wrodzone, jednakże częstość ich występowania była nieduża oraz nie występowały one według określonego wzorca. W oparciu o dane dotyczące działania leków z grupy NLPZ na rozwój układu sercowo-naczyniowego płodu (ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego), produkt leczniczy jest przeciwwskazany w ostatnim trymestrze ciąży. Produkt leczniczy może opóźniać akcję porodową oraz wydłużać czas jej trwania oraz zwiększać ryzyko krwawienia zarówno u matki, jak i u dziecka (patrz punkt 4.3). Nie należy stosować leków z grupy NLPZ w pierwszym i drugim trymestrze ciąży oraz w trakcie porodu, chyba że potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Dane epidemiologiczne na kobietach w ciąży nie wykazały szkodliwego wpływu paracetamolu stosowanego w zalecanych dawkach.

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

Laktacja

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 u kobiet patrz punkt 4.4

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 powyższe objawy wystąpią u pacjenta nie należy 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.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Zaburzenia układu krwiotwórczego (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 osłabienie, krwawienia i siniaki oraz krwawienia z nosa o nieznanej etiologii.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko (≤1/10 000)	Odnotowywano 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 krwi, (reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczyniowy lub wstrząs zagrażający życiu).

Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Dezorientacja, depresja i omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Bóle i zawroty głowy.
	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	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 ($\leq 1/10\ 000$)	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Śzumy uszne i zawroty głowy.
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Po podaniu leków z grupy NLPZ odnotowywano wystąpienie obrzęków, wzrost ciśnienia tętniczego oraz niewydolność serca. Z badań klinicznych i epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu, szczególnie długotrwale w dużych dawkach (2400 mg na dobę) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Reaktywność dróg oddechowych w tym astma, nasilenie objawów astmy, skurcz oskrzeli i duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	Bóle brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, dolegliwości żołądkowe oraz wymioty.
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Wzdęcia z oddawaniem gazów oraz zaparcia.
	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	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, zaostrenie 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 ($\leq 1/10\ 000$)	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby lub żółtaczkę. W przypadku przedawkowania paracetamolu może nastąpić ostra niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwica wątroby oraz uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	Różnego rodzaju wysypki w tym świąd oraz pokrzywka. Obrzęk naczynioruchowy oraz obrzęk twarzy.
	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	Nadmierna potliwość, plamica oraz światłowstręt. Dermatoza złuszcząca. Pojawienie się pęcherzy w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)	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 ($\leq 1/10\ 000$)	Zmęczenie oraz złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	Często ($\geq 1/100$ do $\leq 1/10$)	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 ($\geq 1/1\ 000$ do $\leq 1/100$)	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.

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:

- W trakcie długotrwałego leczenia karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, rifampicyną, dziurawcem zwyczajnym lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe.
- U osób regularnie spożywających alkohol w ilościach przekraczających dopuszczalne normy.
- U osób z możliwym niedoborem glutationu w związku z np. zaburzeniem jedzenia, mukowiscydozą, infekcjami związanymi z HIV, głodem, kacheksją.

Objawy przedawkowania

Objawami przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach są bladość, 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.

Leczenie przedawkowania

W przypadku przedawkowania paracetamolu należy podjąć natychmiastowe działania. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien zostać pilnie skierowany do szpitalnego oddziału ratunkowego. Objawy mogą ograniczać się do nudności lub wymiotów i mogą nie oddawać stopnia przedawkowania oraz ryzyka uszkodzenia organów wewnętrznych. Należy postępować zgodnie z ustalonymi standardami postępowania.

W przypadku, gdy przedawkowanie nastąpiło do godziny należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Oznaczenie stężenia paracetamolu w osoczu należy wykonać po 4 lub więcej godzinach od przedawkowania (wcześniejsze pomiary nie są wiarygodne).

W okresie do 24 godzin od przedawkowania paracetamolu można zastosować leczenie N-acetylocysteiną, jednakże jej najlepsza skuteczność jest 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 po przyjęciu znacznych ilości leków z grupy NLPZ wystąpią objawy ograniczone do nudności, wymiotów, bólów nadbrzusza lub znacznie rzadziej biegunki. Ponadto mogą wystąpić szumy uszne, ból głowy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku cięższego przedawkowania objawy zatrucia obejmują ośrodkowy układ nerwowy i objawiają się sennością, sporadycznie pobudzeniem oraz dezorientacją lub śpiączką. W rzadkich przypadkach mogą wystąpić drgawki. W przypadku ciężkiego przedawkowania może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużony czas protrombinowy (ang. INR – International Normalized Ratio), co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność czynników krzepnięcia krwi. U pacjentów odwodnionych może wystąpić ostra niewydolność nerek oraz uszkodzone wątroby. U chorych na astmę możliwe jest zaostrzenie objawów.

Leczenie przedawkowania

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

Dane doświadczalne sugerują na możliwość hamowania przez ibuprofen wpływu małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. W jednym badaniu, po podaniu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed lub w ciągu 30 minut po podaniu kwasu acetylosalicylowego (81 mg) w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu, zmniejszał się wpływ kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek krwi. Jednakże, w związku z ograniczoną liczbą tych danych oraz niepewnością dotyczącą ekstrapolacji danych uzyskanych *ex vivo* do sytuacji klinicznej, nie można wyciągnąć żadnych jednoznacznych wniosków dotyczących regularnego stosowania ibuprofenu i uważa się, że po doraźnym stosowaniu ibuprofenu nie występuje prawdopodobieństwo działania o znaczeniu klinicznym.

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.

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

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania tej kombinacji z zastosowaniem modelu ostrego bólu pooperacyjnego zębów. Badania te wykazały, że:

- Produkt ten zapewnia bardziej skuteczną ulgę w bólu niż paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).*
- Trwanie działania przeciwbólowego było w przypadku tego produktu znacząco dłuższe (8,4 godziny) w porównaniu z paracetamolem 500 mg (4 godziny, $p < 0,0001$) lub 1000 mg (5,2 godziny, $p < 0,0001$).*

- Globalna ocena badanego produktu przez probantów wykazała wysoki poziom satysfakcji, 88,0% z nich oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w zakresie działania przeciwbólowego. Produkt w stałym połączeniu uzyskiwał lepsze wyniki niż ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg i 1000 mg ($p < 0,001$ we wszystkich przypadkach).

Dawka tego produktu zawarta w jednej tabletce zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu niż połączenie paracetamol 1000 mg + fosforan kodeiny 30 mg ($p = 0,0001$); a także wykazano jej porównywalne działanie do połączenia ibuprofen 400 mg + fosforan kodeiny 25,6 mg.

Ten produkt wykazuje szybszy początek działania z „potwierdzoną odczuwalną ulgą w bólu” osiągniętą w ciągu 15,6 minut (mediana) (dla dawki zawartej w 1 tabletce) lub 18,3 minut (dla dawki zawartej w 2 tabletkach), co stanowi czas krótszy, niż w przypadku ibuprofenu 200 mg (30,1 minut, $p < 0,001$), ibuprofenu 400 mg (23,8 minut, $p = 0,0001$) i paracetamolu 500 mg (23,7 minut, $p = 0,0001$). „Znacząca ulga w bólu” dla tego produktu została uzyskana w czasie 39,3 minut (mediana) (dla dawki zawartej w 1 tabletce) lub 44,6 minut (dla dawki zawartej w 2 tabletkach), co jest czasem znacząco krótszym niż dla ibuprofenu 200 mg (80,0 minut, $p < 0,0001$), ibuprofenu 400 mg (70,5 minut, $p = 0,0001$), paracetamolu 500 mg (50,4 minut, $p = 0,001$) oraz paracetamolu 1000 mg (45,6 minut, $p < 0,05$).

Przeprowadzono inne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badania tej kombinacji z zastosowaniem modelu ostrego pooperacyjnego bólu zębów. Badania te wykazały, że:

- Ten produkt zapewnia skuteczniejsze działanie przeciwbólowe niż paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$).
- Czas trwania działania przeciwbólowego był znacząco dłuższy w przypadku tego produktu (9,1 godzin), w porównaniu z 500 mg paracetamolu (4 godziny) lub 1000 mg paracetamolu (5,2 godzin).
- Ogólna ocena testowanego produktu leczniczego przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia - 93,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Ten produkt złożony uzyskał znacząco lepsze rezultaty niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$).

Przeprowadzono inne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne produktu w leczeniu przewlekłego bólu kolana. Badanie to wykazało, że:

- Produkt leczniczy ma większą skuteczność przeciwbólową niż 1000 mg paracetamolu stosowanego w leczeniu krótkotrwałym ($p < 0,01$) oraz w leczeniu długotrwałym ($p < 0,01$).
- Ogólna ocena produktu przez badanych wykazała wysoki poziom zadowolenia, w długotrwałym leczeniu bólu kolana 60,2 % badanych oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały”. Produkt uzyskał znacząco lepsze rezultaty niż 1000 mg paracetamolu ($p < 0,001$).

• Produkt ten zapewnia skuteczniejszą ulgę w bólu niż połączenie paracetamol 1000 mg + fosforan kodeiny 30 mg ($p < 0,0001$), oraz połączenie ibuprofen 400 mg + fosforan kodeiny 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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. Wydalanie przez nerki przebiega szybko i całkowicie. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

W oparciu o ograniczone dane można stwierdzić, że ibuprofen przenika do mleka kobiecego w bardzo małych dawkach.

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

Paracetamol jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego. Zdolność do wiązania z białkami osocza wydaje się nieistotna w przypadku stosowania w dawkach terapeutycznych, chociaż jest to zjawisko zależne od wielkości dawki. Paracetamol będący składnikiem tego produktu leczniczego jest wykrywany w osoczu po upływie 5 minut oraz osiąga maksymalne stężenie w osoczu po 0,5-0,67 godziny po podaniu na pusty żołądek. Jeśli produkt leczniczy podany był w trakcie jedzenia stężenie paracetamolu w osoczu było mniejsze i opóźnione o medianę 55 minut, przy czym stopień wchłaniania był podobny.

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i wydalaný z moczem głównie w postaci sprzężonej - glukuronianów i siarczanów, w około 10% w postaci sprzężonej z glutationem. Mniej niż 5% paracetamolu wydalané jest w postaci niezmienionej. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godzin.

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

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian
Kwas stearynowy

Otoczka:

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Reckitt Benckiser (Poland) S.A.
ul. Okunin 1
05 – 100 Nowy Dwór Mazowiecki

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17559

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

01.12.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO