

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gexiro, 500 mg + 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

laktoza jednowodna, 3,81 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe tabletki o kształcie kapsułek, długości 19 mm, z kreską dzielącą po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Kreska dzieląca ma jedynie pomagać w przełamaniu tabletek dla ułatwienia połknięcia – nie służy do podzielenia tabletki na dwie równe części.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Doraźne leczenie bólu głowy, bólu migrenowego, bólu pleców, bólów miesiączkowych, bólu zębów, bólów mięśni, bólów związanych z objawami przeziębienia i grypy, bólu gardła i gorączki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do krótkotrwałego podawania doustnego (nie dłużej niż 3 dni).

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy będą się utrzymywać lub ulegną nasileniu lub jeśli stosowanie produktu będzie konieczne przez dłużej niż 3 dni. Lek ten przeznaczony jest do krótkotrwałego stosowania i nie zaleca się jego przyjmowania przez okres dłuższy niż 3 dni.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Dorośli

Zazwyczaj stosowana dawka to jedna lub dwie tabletki co sześć godzin, w zależności do potrzeb. Maksymalna dawka dobową wynosi sześć tabletek.

Dzieci w wieku poniżej 18 lat

Nie zaleca się stosowania produktu u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Jeżeli istnieje konieczność zastosowania niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę leku przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia NLPZ pacjenta należy regularnie obserwować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawkowania (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Zaleca się przyjmować produkt, popijając pełną szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ze stwierdzoną reakcją nadwrażliwości na paracetamol, ibuprofen lub inne NLPZ, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- z aktywną chorobą alkoholową, ponieważ przewlekłe nadmierne spożywanie alkoholu może zwiększać ryzyko hepatotoksyczności (związane z zawartością paracetamolu w produkcie),
- u których wystąpiła astma, pokrzywka lub reakcja typu alergicznego po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ,
- z aktywnym krwawieniem z przewodu pokarmowego, aktywną chorobą wrzodową lub z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub chorobą wrzodową w wywiadzie,
- z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg NYHA), wątroby lub nerek (patrz punkt 4.4.),
- z krwawieniem mózgowym lub z innym aktywnym krwawieniem,
- z zaburzeniami krwiotworzenia,
- w kobiet w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.6)

O ile lekarz nie zaleci inaczej, produktu nie należy stosować z innymi wyrobami medycznymi zawierającymi paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, salicylany lub z jakimikolwiek innymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Lek ten przeznaczony jest do krótkotrwałego stosowania i nie zaleca się jego przyjmowania przez okres dłuższy niż 3 dni.

Niewydolność wątroby

Stosowanie paracetamolu w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do hepatotoksyczności, a nawet niewydolności wątroby i zgonu. U pacjentów z niewydolnością wątroby lub z chorobą wątroby w wywiadzie, a także u pacjentów długotrwale leczonych ibuprofenem lub paracetamolem należy wykonywać regularne kontrolne badania funkcji wątroby, ponieważ donoszono, że ibuprofen może wywierać niewielki i przemijający wpływ na enzymy wątrobowe.

Po stosowaniu ibuprofenu, podobnie jak innych NLPZ, rzadko obserwowano ciężkie reakcje wątrobowe, w tym przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu. W razie utrzymywania się lub pogarszania nieprawidłowych wyników prób wątrobowych lub pojawienia się objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na chorobę wątroby lub pojawienia się objawów ogólnoustrojowych (np. eozynofilii, wysypki skórnej itp.) należy przerwać stosowanie ibuprofenu. Donoszono, że obie substancje czynne, a zwłaszcza paracetamol, wykazują hepatotoksyczność i mogą powodować niewydolność wątroby.

Leku nie powinni stosować pacjenci regularnie spożywający alkohol w nadmiernych ilościach.

Redukcja dawki zalecana jest w przypadku pacjentów, u których wystąpiły zaburzenia pracy wątroby. Leczenie powinno być wstrzymane wśród tych pacjentów, u których doszło do ciężkiej niewydolności wątroby (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Paracetamol może być stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez konieczności dokonywania modyfikacji dawkowania. Ryzyko wystąpienia toksyczności paracetamolu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek jest nieznaczne. Jednak z powodu zawartości ibuprofenu w produkcie należy zachować ostrożność w przypadku rozpoczynania leczenia u pacjentów odwodnionych. Dwa główne metabolity ibuprofenu są wydalane przede wszystkim z moczem i pogorszenie czynności nerek może prowadzić do ich akumulacji. Nie wiadomo, jakie znaczenie ma to zjawisko. Donoszono, że NLPZ charakteryzują się nefrotoksycznością, wywołując m.in. śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Pogorszenie czynności nerek w wyniku stosowania ibuprofenu jest zazwyczaj odwracalne. U pacjentów z niewydolnością nerek, serca lub wątroby, stosujących leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny oraz pacjentów w podeszłym wieku wymagana jest ostrożność, ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może prowadzić do pogorszenia wydolności nerek. U tych pacjentów należy stosować jak najmniejszą dawkę i monitorować czynność nerek. Leczenie powinno być wstrzymane wśród tych pacjentów, u których doszło do ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny, leków przeciwzapalnych i tiazydowych leków moczopędnych

Równoczesne stosowanie leku hamującego konwertazę angiotensyny (inhibitora konwertazy lub antagonisty receptora angiotensynowego), leku przeciwzapalnego (NLPZ lub inhibitora COX-2) i tiazydowego leku moczopędnego zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności nerek. Obejmuje to stosowanie produktów złożonych zawierających leki z różnych grup. Jednoczesnemu stosowaniu tych leków powinny towarzyszyć częstsze kontrole stężenia kreatyniny w surowicy, zwłaszcza w początkowym okresie podawania tego skojarzenia. Skojarzenia leków z omawianych trzech grup należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub z niewydolnością nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, którzy wymagają leczenia paracetamolem, nie jest konieczna korekta zalecanego dawkowania. Osoby wymagające leczenia przez więcej niż 10 dni powinny pozostawać pod kontrolą lekarza; nie jest jednak konieczne zmniejszenie zalecanej dawki. Należy jednak zachować ostrożność w związku ze stosowaniem ibuprofenu. Nie powinni go przyjmować pacjenci w wieku ponad 65 lat bez uwzględnienia chorób współistniejących i równocześnie stosowanych leków, w świetle zwiększonego ryzyka działań niepożądanych, w szczególności niewydolności serca, choroby wrzodowej i niewydolności nerek.

Działania hematologiczne

Rzadko donoszono o występowaniu dyskrazji krwi. U pacjentów długotrwale leczonych ibuprofenem konieczne są regularne kontrolne badania hematologiczne.

Zaburzenia krzepnięcia krwi

Podobnie jak inne NLPZ, ibuprofen może hamować agregację płytek krwi. Wykazano, że u zdrowych osób wydłuża czas krwawienia (jednak w zakresie normy). Ponieważ wydłużenie krwawienia może być większe u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami hemostazy, produkty zawierające ibuprofen należy stosować ostrożnie u osób z istniejącymi zaburzeniami krzepnięcia i stosujących leki przeciwzakrzepowe.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Opisywano owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, poważne krwawienia lub perforacje po podawaniu NLPZ. Ryzyko zwiększa się w miarę zwiększania dawki i wydłużania czasu leczenia; zdarzenia

te występują częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U niektórych pacjentów mogą wystąpić objawy dyspeptyczne, zgaga, nudności, ból żołądka lub biegunka. Ryzyko tych działań niepożądanych jest minimalne, gdy produkt jest stosowany w zalecanej dawce przez kilka dni.

U pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub chorobą wrzodową w wywiadzie, produkty zawierające ibuprofen należy stosować ostrożnie, w najmniejszej skutecznej dawce przez najkrótszy możliwy okres, ponieważ mogą spowodować nawrót tych schorzeń.

Z uwagi na zawartość ibuprofenu produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, jak również u chorych na porfirię i ospę wietrzną.

Produkt należy odstawić, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy krwawienia z przewodu pokarmowego.

Równoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i NLPZ zwiększa również ryzyko zdarzeń niepożądanych w postaci ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Sercowo-naczyniowe zdarzenia zakrzepowe

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

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

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

Zwiększone ryzyko może również występować u pacjentów z chorobami układu krążenia lub z czynnikami ryzyka tych chorób. W celu ograniczenia potencjalnego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego u pacjentów przyjmujących lek z grupy NLPZ, zwłaszcza jeśli występują u nich czynniki ryzyka chorób układu krążenia, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę leku przez możliwie najkrótszy czas.

Brak jest spójnych danych naukowych dowodzących, że równoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego zmniejsza potencjalne zwiększone ryzyko ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, związanych ze stosowaniem NLPZ.

Nadciśnienie:

Stosowanie NLPZ może prowadzić do pojawienia się nadciśnienia tętniczego lub pogorszenia istniejącego nadciśnienia. Pacjenci stosujący jednocześnie leki hipotensyjne i NLPZ mogą gorzej reagować na to leczenie. Zaleca się ostrożność w przypadku przepisywania NLPZ pacjentom z nadciśnieniem. Należy często kontrolować ciśnienie tętnicze w trakcie rozpoczynania leczenia NLPZ i w regularnych odstępach czasu podczas ich stosowania.

Niewydolność serca

U niektórych pacjentów stosujących NLPZ obserwowano zatrzymanie płynów i obrzęki; w związku z tym zaleca się ostrożność u pacjentów z zatrzymaniem płynów lub niewydolnością serca.

Ciężkie reakcje skórne

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą bardzo rzadko powodować ciężkie skórne zdarzenia niepożądane, takie jak złuszczone zapalenie skóry, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS), które mogą prowadzić do zgonu i pojawiają się bez objawów ostrzegawczych. Te ciężkie zdarzenia niepożądane mają charakter idiosynkratyczny i są niezależne od dawki lub okresu stosowania leku. W odniesieniu do produktów zawierających ibuprofen zgłaszano ostre uogólnione wypryszczenie (AGEP). Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych i o konieczności konsultacji z lekarzem, gdy tylko pojawi się wysypka skórna lub jakiegokolwiek inny objaw nadwrażliwości.

Astma oskrzelowa

Produktów zawierających ibuprofen nie należy podawać pacjentom z astmą indukowaną kwasem acetylosalicylowym i należy je stosować ostrożnie u pacjentów chorych na astmę.

Powikłania okulistyczne

Po stosowaniu NLPZ obserwowano okulistyczne działania niepożądane; z tego względu u pacjentów, u których pojawią się zaburzenia widzenia w trakcie leczenia produktami zawierającymi ibuprofen należy wykonać badanie okulistyczne.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Podczas stosowania produktów zawierających ibuprofen rzadko opisywano występowanie aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zazwyczaj, jednak nie wyłącznie, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (SLE) lub z innymi chorobami tkanki łącznej.

Potencjalny wpływ na badania diagnostyczne

W przypadku stosowania nowoczesnych systemów analitycznych paracetamol nie wpływa na wyniki badań diagnostycznych. Istnieją jednak pewne metody, na które lek może wywierać wpływ; opisano je poniżej.

Badania moczu:

Paracetamol w dawkach terapeutycznych może wpływać na oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA), powodując uzyskanie fałszywie dodatnich wyników. Fałszywym wynikiem oznaczeń można zapobiec poprzez nieprzyjmowanie paracetamolu przez kilka godzin przed pobraniem próbki moczu i w trakcie jej pobierania.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Gexiro 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 Gexiro 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.

Flukloksacylina

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ze względu na zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*), szczególnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, posocznicą, niedożywieniem i innymi przyczynami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), a także u pacjentów stosujących maksymalne dawki dobowe paracetamolu. Zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, w tym wykonywanie badań wykrywających 5-oksoprolinę w moczu.

Szczególne środki ostrożności

W celu uniknięcia zaostrzenia choroby lub niewydolności nadnerczy, u pacjentów leczonych długotrwale kortykosteroidami leki te należy stopniowo odstawić, a nie nagle przerwać ich stosowanie, gdy do programu leczenia zostaną dodane produkty zawierające ibuprofen.

Istnieją pewne dane wskazujące na to, że leki hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zmniejszenie płodności u kobiet poprzez wpływ na jajczkowanie. Działanie to jest odwracalne po odstawieniu leku.

Jedna tabletka powlekana zawiera 3,81 mg laktozy, czyli maksymalna zalecana dawka dobową zawiera 22,86 mg laktozy. Leku nie powinni stosować pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w jednej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” g.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Udokumentowano następujące interakcje paracetamolu z innymi lekami:

- z lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną) – w przypadku przyjmowania paracetamolu i leków przeciwzakrzepowych przez dłuższy okres może być konieczna redukcja dawek
- substancje przyspieszające opróżnianie żołądka, np. metoklopramid, zwiększają wchłanianie paracetamolu
- substancje opóźniające opróżnianie żołądka, np. propantelina, leki przeciwdepresyjne o właściwościach cholinolitycznych i narkotyczne leki przeciwbólowe zmniejszają wchłanianie paracetamolu
- paracetamol może powodować zwiększenie stężenie osocznego chloramfenikolu
- ryzyko toksyczności paracetamolu może być zwiększone u pacjentów otrzymujących inne substancje lub leki potencjalnie hepatotoksyczne lub indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak alkohol i leki przeciwdrgawkowe
- równoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie paracetamolu i zmieniać jego stężenie osocze
- cholestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu, gdy zostanie podana w odstępie nie dłuższym niż 1 godzina od jego podania
- Donoszono o występowaniu ciężkiej hepatotoksyczności po stosowaniu paracetamolu w dawkach terapeutycznych lub po jego umiarkowanym przedawkowaniu u pacjentów otrzymujących izoniazyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwegzycycznymi.
- Ciężka hepatotoksyczność wystąpiła po zastosowaniu paracetamolu u pacjenta przyjmującego zydowudynę i kotrymoksazol
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Udokumentowano następujące interakcje ibuprofenu z innymi lekami:

- leki przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna – ibuprofen wpływa na stabilność wskaźnika INR i może powodować zwiększenie ryzyka ciężkiego krwawienia i niekiedy śmiertelnego krwotoku, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. Ibuprofen może być stosowany u pacjentów przyjmujących warfarynę wyłącznie w razie bezwzględnej konieczności, przy czym pacjenci ci wymagają ścisłej obserwacji
- ibuprofen może zmniejszać klirens nerkowy i zwiększać stężenie litu w osoczu
- ibuprofen może osłabiać działanie hipotensyjne inhibitorów konwertazy angiotensyny, leków beta-adrenolitycznych i leków moczopędnych oraz może powodować natriurezę i hiperkaliemię u pacjentów stosujących te leki
- ibuprofen zmniejsza klirens metotreksatu

- ibuprofen może zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu
- ibuprofen może zwiększać ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, zwłaszcza jeśli jest stosowany w skojarzeniu z kortykosteroidami
- ibuprofen może wydłużać czas krwawienia u pacjentów leczonych zydowudyną
- ibuprofen może również wchodzić w interakcje z probenecydem, lekami przeciwcukrzycowymi i fenytoiną
- ibuprofen może także wchodzić w interakcje z takrolimusem, cyklosporyną, pochodnymi sulfonilomocznika i antybiotykami chinolonowymi

Kwas acetylosalicylowy

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Produkt może wchodzić w interakcje z niektórymi lekami. Do leków tych należą:

- warfaryna, lek zapobiegający powstawaniu zakrzepów krwi
- leki przeciwko padaczce lub napadom padaczkowym
- chloramfenikol, antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń ucha i oka
- probenecyd, lek stosowany w leczeniu dny moczanowej
- zydowudyna, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusem HIV (powodującym AIDS)
- leki stosowane w leczeniu gruźlicy, np. izoniazyd
- kwas acetylosalicylowy, salicylany lub inne leki z grupy NLPZ
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego lub innych chorób serca
- leki moczopędne
- lit, lek stosowany w leczeniu niektórych rodzajów depresji
- metotreksat, lek stosowany w leczeniu zapalenia stawów i niektórych rodzajów nowotworów
- kortykosteroidy, takie jak prednizon, kortyzon

Omawiany produkt może wpływać na powyższe leki lub leki te mogą wpływać na skuteczność produktu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak doświadczeń ze stosowaniem omawianego produktu u kobiet w ciąży. Donoszono o występowaniu wad wrodzonych w związku ze stosowaniem NLPZ u ludzi, chociaż nie są dostępne dane na temat działań niepożądanych w trakcie ciąży po leczeniu paracetamolem.

Ibuprofen

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie produktu leczniczego Gexiro może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego odstawieniu. Ponadto, zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po zastosowaniu leczenia ibuprofenem w drugim trymestrze ciąży, jednak większość z nich ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. W związku z tym, produktu leczniczego Gexiro nie należy stosować w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt leczniczy Gexiro stosuje kobieta, która planuje zajść w ciążę lub jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie najmniejsza, a czas leczenia stosowania jak najkrótszy. Od 20. tygodnia ciąży, po ekspozycji na produkt leczniczy Gexiro przez kilka dni, należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy odstawić produkt leczniczy Gexiro w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

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

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

matkę pod koniec ciąży i noworodka na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po podaniu bardzo małych dawkach;
- hamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

W związku z tym, stosowanie produktu Gexiro jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Paracetamol

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

Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione.

Jednak należy wówczas podawać najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas i możliwie najrzadziej.

Karmienie piersią

Paracetamol przenika do mleka kobiecego, jednak w ilości nieistotnej klinicznie. Na podstawie dostępnych opublikowanych danych karmienie piersią nie jest przeciwwskazane.

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych ilościach do mleka kobiecego. Nie są znane działania niepożądane u niemowląt.

W świetle powyższych danych nie jest konieczne przerywanie karmienia piersią w przypadku krótkotrwałego leczenia zalecaną dawką produktu.

Płodność

Stosowanie produktu może zmniejszać płodność u kobiet, w związku z czym nie zaleca się jego stosowania przez kobiety starające się zajść w ciążę. Należy rozważyć odstawienie produktu u kobiet, u których występują trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane diagnostyce przyczyn niepłodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne tego produktu (w Polsce zarejestrowany pod nazwą Gexiro) nie wskazują na występowanie innych działań niepożądanych poza tymi, które są związane ze stosowaniem paracetamolu lub ibuprofenu w monoterapii.

Działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania, stosując następującą konwencję:

1. Bardzo często ($\geq 1/10$);
2. Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
3. Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
4. Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$);
5. Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
6. Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często: obniżenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Chociaż nie ustalono związku przyczynowo skutkowego, zgłaszano przypadki występowania krwawień (np. krwawienia z nosa, miesiączka krwotoczna) w czasie stosowania leku.
---	---

	Bardzo rzadko: po stosowaniu paracetamolu opisywano występowanie zaburzeń hematopoezy (agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i małopłytkowość z plamicą lub bez plamicy), które mogły jednak nie być związane przyczynowo z lekiem.
Zaburzenia serca	Często: obrzęki, zatrzymanie płynu w organizmie; zatrzymanie płynu w organizmie zazwyczaj szybko ustępuje po zaprzestaniu stosowania leku. Bardzo rzadko: opisywano kołatania serca, częstoskurcz, arytmie i inne zaburzenia rytmu serca. Donoszono o występowaniu nadciśnienia i niewydolności serca w związku z leczeniem NLPZ.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko: układowe zawroty głowy. Często: szumy uszne (w przypadku leków zawierających ibuprofen)
Zaburzenia oka	Niezbyt często: występowało niedowidzenie (niewyraźne widzenie i (lub) pogorszenie widzenia, męty i (lub) zmiany widzenia barw), które jest na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia. U pacjenta z objawami zaburzeń widzenia należy wykonać badanie okulistyczne, obejmujące ocenę centralnego pola widzenia.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: bóle brzucha, biegunka, objawy dyspeptyczne, nudności, dolegliwości żołądkowe i wymioty Niezbyt często: oddawanie gazów i zaparcia, wrzód trawienny, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego ze smolistymi stolcami lub krwawymi wymiotami, niekiedy prowadzące do zgonu, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku. Po podawaniu leku opisywano wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego Crohna. Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie trzustki.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko: uczucie zmęczenia i złe samopoczucie.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko: zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować ostrą niewydolność, niewydolność, martwicę i uszkodzenie wątroby.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko: opisywano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki skórne i nadwrażliwość krzyżową na leki sympatykomimetyczne. Niezbyt często: donoszono o występowaniu innych reakcji alergicznych: choroby posurowiczej, zespołu tocznia rumieniowatego, choroby Schönleina-Henocha, obrzęku naczynioruchowego, jednak nie potwierdzono ich związku przyczynowego z podawaniem leku.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko: w przypadku kwasicy metabolicznej związek przyczynowy nie został potwierdzony, ponieważ wystąpiła po przyjęciu więcej niż jednego leku. Opisano przypadek kwasicy metabolicznej po przyjęciu 75 gramów paracetamolu, 1,95 grama kwasu acetylosalicylowego i niewielkiej ilości płynnego środka czyszczącego stosowanego w gospodarstwie domowym. Pacjent miał również napady drgawkowe w wywiadzie, które według autorów doniesienia mogły się przyczynić do zwiększonego stężenia mleczanów wskazującego na kwasicę metaboliczną. Metaboliczne działania niepożądane obejmowały hipokaliemię. Opisywano metaboliczne działania niepożądane, w tym kwasicę metaboliczną, po znacznym przedawkowaniu paracetamolu. Niezbyt często: ginekomastia, reakcja hipoglikemiczna

Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy, nerwowość Niezbyt często: depresja, bezsenność, splątanie, chwiejność emocjonalna, senność, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z gorączką i śpiączką Rzadko: parestezje, omamy, nietypowe marzenia senne Bardzo rzadko: paradoksalne pobudzenie, zapalenie nerwu wzrokowego, pogorszenie sprawności psychomotorycznej, pozapiramidowe działania niepożądane, drżenia i drgawki.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często: zatrzymanie moczu Bardzo rzadko: nefrotoksyczność w różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek. Nerkowe działania niepożądane są obserwowane najczęściej po przedawkowaniu, przewlekłym nadużywaniu leku (często z licznymi lekami przeciwbólowymi) lub w połączeniu z hepatotoksycznością indukowaną paracetamolem. Ostra martwica cewek nerkowych występuje na ogół w połączeniu z niewydolnością wątroby, jednak w rzadkich przypadkach obserwowano ją jako izolowane zjawisko. Z przewlekłym stosowaniem paracetamolu wiąże się również potencjalne zwiększenie ryzyka raka nerki. Przeprowadzone badanie kliniczno-kontrolne pacjentów z końcową chorobą nerek wskazuje na to, że długotrwałe stosowanie paracetamolu może powodować istotne zwiększenie ryzyka końcowej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących dawkę ponad 1000 mg na dobę.
Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często: zagęszczenie wydzieliny z układu oddechowego Bardzo rzadko: reakcje ze strony układu oddechowego, w tym astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: wysypka (w tym typu plamisto-grudkowego), świąd. Bardzo rzadko: nadmierna potliwość, plamica i nadwrażliwość na światło. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki poważnych reakcji skórnych, takich jak złuszczone choroby skórne i reakcje pęcherzowe, w tym rumień wielopostaciowy zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka. Częstość nieznana: reakcja skórna z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), Ostra uogólniona pustkowica (AGEP)

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo- zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (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

Objawy

Paracetamol:

Po przedawkowaniu paracetamolu może dochodzić do uszkodzenia, a nawet niewydolności wątroby. Objawami przedawkowania paracetamolu w trakcie pierwszych 24 godzin są: błądliwość skóry, nudności, wymioty, jadłowstręt i bóle brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą się pojawić po 12-48 godzinach od przyjęcia produktu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W przypadku ciężkiego zatrucia niewydolność wątroby może doprowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby może się rozwinąć ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych. Donoszono o występowaniu zaburzeń rytmu serca. Uszkodzenie wątroby jest możliwe u dorosłych, którzy przyjęli 10 g lub większą dawkę paracetamolu, z powodu nadmiernych ilości toksycznego metabolitu.

Ibuprofen

U większości pacjentów, którzy przyjęli klinicznie istotną dawkę NLPZ, nie pojawiają się inne objawy niż nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej, biegunka. Możliwe jest też pojawienie się szumów usznych, bólu głowy i krwawienia z przewodu pokarmowego. W cięższych przypadkach zatrucia mogą wystąpić objawy toksycznego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, takie jak zawroty głowy pochodzenia obwodowego, senność, sporadycznie pobudzenie, a także dezorientacja i śpiączka. Sporadycznie mogą pojawiać się drgawki. W poważnych przypadkach zatrucia może rozwinąć się kwasica metaboliczna i może dojść do wydłużenia się czasu protrombinowego/zwiększenia INR, co jest najprawdopodobniej konsekwencją wpływu na działanie krążących czynników krzepnięcia krwi. Może wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i sinica. U osób chorujących na astmę możliwe jest zaostrzenie astmy.

Długotrwałe stosowanie dawek większych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować kwasicę kanalików nerkowych i hipokaliemię.

Postępowanie

Paracetamol:

W przypadku przedawkowania paracetamolu konieczne jest bezzwłoczne podjęcie leczenia, nawet jeśli nie występują widoczne objawy, z uwagi na ryzyko uszkodzenia wątroby, które pojawia się z opóźnieniem kilku godzin lub nawet dni. Zaleca się bezzwłoczne podjęcie leczenia u każdego pacjenta, który przyjął 7,5 g lub większą dawkę paracetamolu w okresie ostatnich 4 godzin. Należy rozważyć płukanie żołądka. Należy jak najszybciej wdrożyć swoiste leczenie przeciwdziałające uszkodzeniu wątroby, z użyciem odtrutki, np. acetylocysteiny (dożylnie) lub metioniny (doustnie).

Acetylocysteina jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie podana w trakcie pierwszych 8 godzin po przedawkowaniu leku i jej działanie stopniowo słabnie w okresie od 8 do 16 godzin. W przeszłości sądzono, że rozpoczęcie leczenia po upływie 15 godzin od przedawkowania nie przynosi korzyści i może nawet zwiększać ryzyko encefalopatii wątrobowej. Wykazano jednak, że późne podanie odtrutki jest bezpieczne, a ponadto badania pacjentów leczonych w okresie do 36 godzin po przyjęciu leku wskazują na to, że korzystne wyniki można uzyskać po upływie 15 godzin. Ponadto wykazano, że podanie dożylniej acetylocysteiny pacjentom, u których rozwinęła się już piorunująca niewydolność wątroby, powoduje zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Początkowa dawka wynosi 150 mg/kg acetylocysteiny w 200 ml 5% roztworu glukozy i należy ją podać dożylnie w ciągu 15 minut; następnie podaje się wlew dożylny dawki 50 mg/kg w 500 ml 5% roztworu glukozy w ciągu 4 godzin i 100 mg/kg w 1 litrze 5% glukozy w ciągu 16 godzin. U dzieci należy zmodyfikować objętość dożylnych płynów.

Metioninę podaje się doustnie w dawce 2,5 g co 4 godziny, do maksymalnej dawki 10 g. Leczenie metioniną należy rozpocząć w ciągu 10 godzin od przyjęcia paracetamolu; podana później będzie nieskuteczna i może nasilić uszkodzenie wątroby.

Ciężkie objawy mogą się pojawić dopiero po 4 lub 5 dniach od przedawkowania, w związku z czym pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji przez dłuższy okres.

Ibuprofen:

W przypadkach ostrego przedawkowania należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, chociaż jeśli upłynęła więcej niż jedna godzina od przedawkowania zostanie odzyskana tylko niewielka ilość leku. Ponieważ lek ma kwaśny odczyn i jest wydalany z moczem, teoretycznie korzystne jest podanie związków alkalicznych i wywołanie diurezy. Poza leczeniem wspomagającym, w zmniejszeniu wchłaniania i reabsorpcji ibuprofenu może pomóc doustne podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: N02BE51 – Połączenia paracetamolu z innymi lekami z wyjątkiem psycholeptyków.

Mechanizm działania

Chociaż dokładne miejsce i mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie zostały jednoznacznie określone, wydaje się, że wywiera on działanie przeciwbólowe poprzez wpływ na próg bólowy. Potencjalny mechanizm może polegać na zahamowaniu wewnątrzpochoźnego szlaku tlenu azotu, którego mediatorami są różnorodne receptory neuroprekaźników, w tym N-metylo-D- asparaginianu i substancji P.

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Działanie terapeutyczne leku jako NLPZ wynika z hamującego wpływu na enzym cyklooksygenazę, co prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) lub 30 minut po jej podaniu występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Badania kliniczne

Przeprowadzono randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą dotyczące stosowania tego leku złożonego w modelu ostrego pooperacyjnego bólu zębów. W badaniach tych wykazano, że:

- w okresie 48 godzin produkt Maxigesic® (w Polsce zarejestrowany pod nazwą Gexiro) zaczynał działać szybciej niż każdy z jego aktywnych składników, a także skuteczniej znosił ból niż paracetamol ($p=0,007$ w spoczynku, $p=0,006$ podczas aktywności) i ibuprofen ($p=0,003$ w spoczynku, $p=0,007$ podczas aktywności) stosowane w tych samych dawkach dobowych;
- wszystkie trzy oceniane dawki (pół tabletki, jedna tabletka lub dwie tabletki) okazały się skuteczne w porównaniu z placebo ($p=0,004-0,002$), przy czym w przypadku stosowania najwyższej dawki wskaźnik odpowiedzi na leczenie był najwyższy (50%), maksymalny wynik oceny nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej (VAS, Visual Analogue Scale) był najniższy, czas upływający do momentu przyjęcia leku doraźnego był najdłuższy, a odsetek pacjentów wymagających podania leku doraźnego był najmniejszy. Wartości wszystkich tych parametrów różniły się istotnie w porównaniu z placebo ($p<0,05$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno paracetamol, jak ibuprofen są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego. Osiągają maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10 – 60 minut po podaniu doustnym.

Szybkość i stopień wchłaniania paracetamolu i ibuprofen z produktu złożonego ulegają niewielkiemu zmniejszeniu, gdy jest on podawany po posiłku.

Dystrybucja

Podobnie jak w przypadku każdego produktu zawierającego paracetamol, substancja ta ulega dystrybucji do większości tkanek organizmu.

Ibuprofen jest w znacznym stopniu (90–99%) związany z białkami osocza.

Metabolizm

Paracetamol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie i jest wydalany z moczem, głównie w postaci nieaktywnych koniugatów glukuronidowych i siarczanowych. Mniej niż 5% jest wydalone w postaci niezmienionej. Do metabolitów paracetamolu należy powstający w niewielkiej ilości pośredni związek hydroksylowany, który wykazuje działanie hepatotoksyczne. Ten aktywny związek pośredni jest detoksyfikowany poprzez sprzęganie z glutationem, może jednak ulegać kumulacji po przedawkowaniu paracetamolu, a jeśli nie zastosuje się odpowiedniego leczenia, może powodować ciężkie i nawet nieodwracalne uszkodzenie wątroby.

Istnieją różnice w metabolizowaniu paracetamolu przez wcześniaki, noworodki i małe dzieci, u których dominuje koniugat siarczanowy, w porównaniu z dorosłymi.

Ibuprofen jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie do nieaktywnych związków, głównie w mechanizmie glukuronidacji.

Szlaki metaboliczne paracetamolu i ibuprofenu są różne, w związku z czym nie powinny występować interakcje lekowe polegające na wpływie metabolizmu jednego leku na metabolizm drugiego.

W badaniu z użyciem ludzkich enzymów wątrobowych, w którym oceniano taką możliwość, nie wykryto potencjalnych interakcji lekowych na poziomie szlaków metabolicznych.

W innym badaniu oceniano wpływ ibuprofenu na metabolizm oksydacyjny paracetamolu u zdrowych ochotników będących na czczo. Wyniki tego badania wskazują na to, że ibuprofen nie powodował zmiany ilości paracetamolu ulegającego metabolizmowi oksydacyjnemu, ponieważ ilość paracetamolu i jego metabolitów (glutationowych, merkapturonowych, cysteinowych, glukuronidowych i siarczanowych koniugatów paracetamolu) były podobne, gdy podawano go w monoterapii, jako paracetamol, lub równocześnie z ibuprofenem (w postaci produktu Maxigesic® (w Polsce zarejestrowany pod nazwą Gexiro)). W badaniu tym wykluczono dodatkowe ryzyko związane z działaniem hepatotoksycznego

metabolitu paracetamolu - NAPQI (N-acetylo-p-benzochinoimina), w przypadku podaniu tej substancji czynnej z ibuprofenem.

Wydalanie

Okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji wynosi od około 1 do 3 godzin.

Zarówno nieaktywne metabolity, jak i niewielka ilość niezmienionego ibuprofenu są wydalone szybko i całkowicie przez nerki, przy czym 95% podanej dawki jest eliminowane z moczem w ciągu czterech godzin od przyjęcia doustnego. Okres półtrwania ibuprofenu w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

Potencjalne interakcje farmakokinetyczne

W badaniu mającym na celu ocenę potencjalnego wpływu paracetamolu na klirens osoczowy ibuprofenu i *vice versa* nie stwierdzono interakcji lekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach doświadczalnych na zwierzętach ustalono profil bezpieczeństwa toksykologicznego ibuprofenu i paracetamolu. Nie istnieją nowe, istotne dane z badań przedklinicznych dodatkowe w stosunku do danych przedstawionych w niniejszej charakterystyce produktu leczniczego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Talk

Powłoka Opadry white OY-LS-58900 o składzie:

- Hypromeloza 15cP (E464)
- Laktoza jednowodna
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Makrogol/PEG -4000
- Sodu cytrynian dwuwodny (E331)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde opakowanie zawiera 8, 10, 16, 20, 24, 30 i 32 tabletki powlekane pakowane w blistry składające się z warstwy PCV 250 µm i folii aluminiowej 25 µm.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22659

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 2015 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 lipca 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04.12.2024