

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IBU-SPA, 400 mg + 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Biała, podłużna tabletka powlekana o wymiarach 17,8 mm x 8,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy IBU-SPA jest wskazany do stosowania u dorosłych w krótkotrwałym leczeniu objawowym ostrego do umiarkowanego bólu takiego jak ból zęba, ból głowy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W leczeniu bólu ostrego do umiarkowanego zaleca się stosowanie pojedynczej dawki zawierającej 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny. Dawkę można przyjąć ponownie po 6–8 godzinach, nie przekraczając maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg ibuprofenu i 300 mg kofeiny. Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 dni.

W stanach łagodnego bólu bądź gdy czas trwania leczenia przekracza 3 dni nie zaleca się stosowania produktu IBU-SPA. Leczenie z zastosowaniem jednej substancji czynnej należy rozpocząć od najmniejszej skutecznej dawki, np. ibuprofen 200 mg.

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.4).

Zaleca się, aby pacjenci z wrażliwym żołądkiem przyjmowali IBU-SPA wraz z posiłkiem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono badań klinicznych w grupach pacjentów w podeszłym wieku. W związku z tym nie można wydać żadnych szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania. Ponieważ ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ i (lub) kofeiny jest wyższe u pacjentów w podeszłym wieku, zaleca się ich szczególnie dokładne monitorowanie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Modyfikacja dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczna, jednak należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby

Modyfikacja dawki u chorych z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie jest konieczna, jednak należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). (Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IBU-SPA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie w wywiadzie reakcji nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, astma, nieżyt błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) w związku ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Zaburzenia wytwarzania krwi o nieustalonym pochodzeniu.
- Czynna lub nawracająca w wywiadzie choroba wrzodowa lub krwotoki (dwa lub więcej udokumentowanych przypadków owrzodzenia lub krwawienia).
- Występowanie w wywiadzie krwawienia lub perforacji układu pokarmowego w związku z wcześniejszym stosowaniem leków z grupy NLPZ.
- Krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie.
- Ciężka niewydolność serca (klasy IV wg NYHA).
- Ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub podażą niewystarczającej ilości płynów).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów (patrz zagrożenia dotyczące przewodu pokarmowego i układu krążenia wskazane poniżej).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niektórymi schorzeniami, które mogą ulec nasileniu:

- toczень rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej – zwiększone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8);
- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiry (np. ostra porfiria przerywana);
- choroby przewodu pokarmowego oraz przewlekła zapalna choroba jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) (patrz punkt 4.8);
- nadciśnienie tętnicze i (lub) zaburzenie czynności serca ze względu na możliwe pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 4.8);
- zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.8);
- zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8);
- stan bezpośrednio po rozległym zabiegu chirurgicznym;
- skłonność do alergii na różne substancje, ze względu na podatność na reakcje nadwrażliwości, również na ibuprofen;

- katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe obturacyjne choroby płuc ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Reakcje te mogą objawiać się jako napady astmy (astma związana z lekami przeciwbólowymi), obrzęk Quinckego lub pokrzywka.

Wpływ na przewod pokarmowy

Stosowanie produktu IBU-SPA jednocześnie z lekami z grupy NLPZ zawierającymi selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 zwiększa ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.5) i należy unikać takiego stosowania.

W przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ w każdym momencie leczenia zgłaszano mogące prowadzić do zgonu krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje, z lub bez objawów ostrzegawczych lub zdarzeń żołądkowo-jelitowych w wywiadzie.

W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego u pacjentów stosujących ibuprofen zaleca się jego odstawienie.

Ryzyko wystąpienia krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki leków z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli doszło u nich do powikłań w postaci krwotoku lub perforacji, oraz u pacjentów w podeszłym wieku. W tych przypadkach leczenie należy rozpocząć od najmniejszej możliwej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami osłonowymi (np. z mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).

Pacjenta należy poinformować o konieczności przerywania leczenia tym produktem leczniczym i niezwłocznej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu lub stolców smolistych lub krwistych wymiotów. Należy poinformować pacjentów, z występującym w wywiadzie toksycznym działaniem w obrębie przewodu pokarmowego, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, o konieczności zgłaszania wszelkich nietypowych objawów w obrębie jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), w szczególności w początkowym etapie leczenia.

Należy zachować ostrożność u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub produkty lecznicze przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ może wystąpić zaostrzenie choroby jelit (patrz punkt 4.8).

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), w tym złuszczone zapalenie skóry, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) oraz ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), mogące zagrażać życiu lub prowadzić do śmierci, były zgłaszane w związku ze stosowaniem ibuprofenu (patrz punkt 4.8). Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca.

Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczą o wystąpieniu tych reakcji, należy natychmiast odstawić ibuprofen i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do przypadku).

Wyjątkowo ospa wietrzna może wiązać się z występowaniem ciężkich powikłań zakaźnych skóry i tkanki miękkiej. Zaleca się unikanie stosowania ibuprofenu u pacjentów z ospą wietrzną.

Rumień trwały polekowy

Przypadki trwałego rumienia polekowego (FDE, ang. *fixed drug eruption*) były zgłaszane podczas stosowania ibuprofenu.

Ibuprofenu nie należy ponownie stosować u pacjentów z trwałym rumieniem polekowym związanym z ibuprofenem w wywiadzie.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

IBU-SPA może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia właściwego leczenia, a tym samym do pogorszenia skutków zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli IBU-SPA jest podawany w celu łagodzenia bólu związanego z zakażeniem, zaleca się monitorowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Należy zachować ostrożność przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) niewydolnością serca w wywiadzie, ponieważ zgłaszano zatrzymanie płynów, nadciśnienie tętnicze i obrzęki w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.

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

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

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

Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych produktem leczniczym IBU-SPA. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych i mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Nadwrażliwość

Ciężkie, ostre reakcje alergiczne (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwowano bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji nadwrażliwości (np. obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs anafilaktyczny) po zastosowaniu produktu IBU-SPA należy przerwać terapię. Pacjentowi należy zalecić niezwłoczny kontakt z lekarzem.

Wpływ na czynność wątroby i nerek oraz na parametry krwi

Ibuprofen może tymczasowo hamować czynność płytek krwi (agregację trombocytów). Dlatego należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami płytek krwi.

Podczas długotrwałego leczenia ibuprofenem należy regularnie kontrolować parametry czynności wątroby i nerek oraz parametry krwi. Pierwszymi objawami zaburzeń hematopoetycznych mogą być: gorączka, ból gardła, powierzchowne rany w jamie ustnej, objawy grypopodobne, wzmożone uczucie zmęczenia, krwawienie z nosa i krwawienie skórne.

Nawykowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, a zwłaszcza połączenia kilku substancji czynnych o działaniu przeciwbólowym, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności

nerek (nefropatia związana ze stosowaniem leków przeciwbólowych). Ryzyko to może zwiększać się w stanie fizycznego przeciążenia związanego z utratą soli i odwodnieniem. Dlatego należy tego unikać.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych

Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwbólowego na bóle głowy może je pogorszyć. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia takiej sytuacji leczenie należy przerwać. Rozpoznanie bólu głowy z nadużywania leków (ang. *medication overuse headache*, MOH) można podejrzewać u pacjentów, u których występują częste lub codzienne bóle głowy pomimo (lub z powodu) regularnego stosowania produktów leczniczych na ból głowy.

Jednoczesne spożycie alkoholu

W czasie stosowania leków z grupy NLPZ jednoczesne spożywanie alkoholu może zwiększyć ryzyko wystąpienia związanych z substancjami czynnymi zdarzeń niepożądanych, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Wpływ na narząd wzroku

U pacjentów zgłaszających zaburzenia ze strony narządu wzroku w czasie leczenia ibuprofenem należy przerwać terapię i przeprowadzić badania okulistyczne.

Kofeina

Podczas stosowania tego produktu leczniczego należy unikać nadmiernego spożycia kofeiny (np. kawy, herbaty, produktów spożywczych, innych leków i napojów) (patrz punkt 4.9).

Zaleca się szczególną ostrożność stosując kofeinę u pacjentów z nadczynnością tarczycy (ryzyko wywołanych kofeiną działań niepożądanych) lub zaburzeniami rytmu serca.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku są w grupie zwiększonego ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, szczególnie krwawienia i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą mieć skutek śmiertelny.

Na początku leczenia należy dokładnie monitorować diurezę i czynność nerek u pacjentów z niewydolnością serca, przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, u pacjentów stosujących leki moczopędne, u pacjentów z hipowolemią w wyniku rozległego zabiegu chirurgicznego oraz, w szczególności, u pacjentów w podeszłym wieku.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z:	Możliwe działanie:
Innymi lekami z grupy NLPZ, w tym salicylanami:	Jednoczesne stosowanie kilku leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń lub krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na ich synergistyczne działanie. Należy więc unikać równoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ (patrz punkt 4.4).
Digoksyną:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi digoksynę może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia digoksyny w surowicy nie jest konieczna, jeśli leczenie prowadzone jest zgodnie z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Kortykosteroidami:	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie tych związanych z przewodem

	pokarmowym (np. owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego) (patrz punkt 4.4).
Lekami przeciw płytkowymi:	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Kwasem acetylosalicylowym:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z kwasem acetylosalicylowym nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może konkurencyjnie 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 stosowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).
Lekami przeciwzkrzepowymi:	Leki z grupy NLPZ mogą wzmacniać działanie leków przeciwzkrzepowych (patrz punkt 4.4).
Fenytoiną:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi fenytoinę może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia fenytoiny w surowicy nie jest konieczna, jeśli leczenie prowadzone jest zgodnie z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI):	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Litem:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami zawierającymi lit może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia litu w surowicy nie jest konieczna, jeśli leczenie prowadzone jest zgodnie z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Probenecydem i sulfinpirazonem:	Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
Lekami moczopędnymi, inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi i antagonistami receptora angiotensyny II:	Leki z grupy NLPZ mogą ograniczać działanie leków moczopędnych i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie inhibitora ACE, leku beta-adrenolitycznego lub antagonisty receptora angiotensyny II z produktami leczniczymi, które hamują cyklooksigenazę, może spowodować dalsze pogorszenie czynności nerek, w tym ostrą niewydolność nerek, która jest zwykle nieodwracalna. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych substancji, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu terapii skojarzonej, a następnie okresowo.

Lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas może prowadzić do hiperkaliemii. Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy.
Metotreksatem:	Podanie ibuprofenu w przebiegu 24 godzin przed lub po podaniu metotreksatu może skutkować wzrostem stężeń metotreksatu i zwiększać jego działanie toksyczne.
Cyklosporyną:	Ryzyko działania uszkadzającego nerki przez cyklosporynę jest większe po jednoczesnym stosowaniu niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Działanie to może także być istotne przy jednoczesnym stosowaniu cyklosporyny z ibuprofenem.
Takrolimusem:	Ryzyko działania nefrotoksycznego jest większe w przypadku jednoczesnego stosowania tych dwóch produktów leczniczych.
Zydowudyną:	Istnieją dowody potwierdzające zwiększone ryzyko wylewów krwi do stawów i powstawania krwaków u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV stosujących jednocześnie zydowudynę i ibuprofen.
Pochodnymi sulfonilomocznika:	W badaniach klinicznych wykazano interakcje między niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonilomocznika). Choć dotąd nie opisano interakcji między ibuprofenem a pochodnymi sulfonilomocznika, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi w ramach środków ostrożności po jednoczesnym stosowaniu tych substancji.
Antybiotykami chinolonowymi:	Dane z badań na zwierzętach wskazują, że leki z grupy NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związane ze stosowaniem antybiotyków chinolonowych. Pacjenci stosujący leki z grupy NLPZ i chinolony są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
Inhibitorami CYP2C9:	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększyć ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z zastosowaniem worykonazolu i flukonazolu (inhibitory enzymu CYP2C9) odnotowano wzrost ekspozycji na S(+)-ibuprofen o około 80 do 100%. Należy rozważyć redukcję dawki ibuprofenu w sytuacji, gdy silne inhibitory enzymu CYP2C9 są stosowane jednocześnie, szczególnie gdy duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę) są podane jednocześnie z worykonazolem lub flukonazolem.
Mifeprystonem:	Leków z grupy NLPZ nie należy stosować przez 8–12 dni po podaniu mifeprystonu, ponieważ leki z grupy NLPZ mogą ograniczać jego działanie.
Miłorzębem japońskim:	Możliwe zwiększenie ryzyka krwawienia.

Równoczesne stosowanie kofeiny z:	Możliwe działanie:
Barbituranami, lekami przeciwhistaminowymi i innymi lekami o działaniu sedacyjnym:	Kofeina może działać antagonistycznie do działania sedacyjnego.

Barbituranami i paleniem tytoniu:	Zwiększenie metabolizmu kofeiny w wątrobie.
Sympatykomimetykami, tyroksyną i innymi lekami o działaniu zwiększającym częstość rytmu serca:	Jednoczesne stosowanie może wzmacniać działanie zwiększające częstość rytmu serca.
Doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, cymetydyną, fluwoksaminą i disulfiramem:	Jednoczesne podanie zmniejsza metabolizm kofeiny w wątrobie.
Teofiliną:	Kofeina ogranicza wydalanie teofiliny.
Antybiotykami chinolonowymi:	Jednoczesne podanie może opóźniać eliminację kofeiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu lub zarodka. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i wad wrodzonych serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnym okresie ciąży. Ryzyko bezwzględne malformacji sercowo-naczyniowych zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz z dawką i czasem trwania leczenia.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie liczby poronień przed i po implantacji oraz śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto zgłaszano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia, u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

Począwszy od 20. tygodnia ciąży, stosowanie produktu IBU-SPA może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W związku z tym ibuprofen nie jest zalecany do stosowania podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. W przypadku przyjmowania ibuprofenu przez kobiety planujące ciążę lub będące w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwie jak najmniejsza, a czas leczenia jak najkrótszy. Po ekspozycji na produkt IBU-SPA przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Stosowanie produktu IBU-SPA należy przerwać w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

Wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn, w trzecim trymestrze ciąży mogą narazić płód na:

- toksyczne działanie na serce i płuca (przedwczesne zwężenie /zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej), które mogą rozwinąć się w niewydolność nerek z małowodziem;

pod koniec okresu ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia – działanie przeciwagregacyjne, które może wystąpić nawet po stosowaniu bardzo małych dawek;
- zahamowanie skurczy macicy skutkujące opóźnieniem lub wydłużeniem porodu.

W związku z tym, produkt IBU-SPA jest przeciwwskazany do stosowania podczas trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3).

Istnieją dowody wskazujące, że długotrwałe spożywanie dużych ilości kofeiny może prowadzić do poronienia samoistnego lub porodu przedwczesnego u kobiet w okresie ciąży. Badania niekliniczne wykazały działanie toksyczne na reprodukcję po stosowaniu bardzo dużych dawek.

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w niewielkim stężeniu do mleka kobiet karmiących piersią. Dotychczas nie wykazano szkodliwego wpływu na niemowlęta. Dlatego podczas leczenia krótkotrwałego z zastosowaniem zalecanych dawek (patrz punkt 4.2) przerwanie karmienia piersią na ogół nie jest uważane za konieczne.

Kofeina przenika do mleka kobiet karmiących piersią i może mieć wpływ na stan oraz zachowanie niemowlęcia. Zgłaszano drażliwość i problemy ze snem u niemowląt. Produkt IBU-SPA może być stosowany u kobiet karmiących piersią wyłącznie, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Płodność

Istnieją dowody wskazujące, że produkty lecznicze hamujące cyklooksygenazę/ syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez wpływ na owulację. Działanie to jest odwracalne po odstawieniu tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ponieważ podczas stosowania dużych dawek produktu IBU-SPA mogą wystąpić działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia, zdolność reagowania, prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być, w niektórych przypadkach, zaburzona. Dotyczy to w szczególności sytuacji, w których produkt leczniczy jest stosowany z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Poniższe zestawienie działań niepożądanych zawiera wszystkie działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas leczenia ibuprofenem, w tym te, które mogą wystąpić u pacjentów z chorobami reumatycznymi podczas długotrwałego leczenia i w dużych dawkach.

Należy wziąć pod uwagę fakt, że poniższe działania niepożądane są w większości zależne od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów.

Po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających ibuprofen działania niepożądane najczęściej dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia, perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego, czasem ze skutkiem śmiertelnym, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu zgłaszano: nudności, wymioty, biegunki, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwiste wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. W szczególności ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego jest uzależnione od zakresu dawkowania i okresu stosowania.

W związku z terapią z użyciem leków z grupy NLPZ zgłaszano obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca. Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (np. zawału serca lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

W jednym badaniu klinicznym oceniającym działanie produktu IBU-SPA w leczeniu bólu występującego po ekstrakcji zębów wielokorzeniowych częstość występowania zapalenia kości zębodołu wynosiła 2,8%, a aftowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej – 1,4%.

Pacjentów należy poinformować, że powinni niezwłocznie przerwać stosowanie produktu IBU-SPA i skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji niepożądanego związanego z leczeniem.

Wymienione poniżej działania niepożądane są skategoryzowane zgodnie z następującą konwencją: Bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Zaostrzenie stanów zapalnych związanych z zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi). ² Objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowych (sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja), szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami autoimmunologicznymi (SLE, mieszana choroba tkanki łącznej). ²
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia hematopoetyczne (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza). ²
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości z wysypkami i świądem oraz napadami astmy (ze spadkiem ciśnienia krwi). ²
	Bardzo rzadko	Ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości, z objawami takimi jak: obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs anafilaktyczny. ²
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Zaburzenia psychotyczne. ^{1,2}
	Bardzo rzadko	Depresja. ²
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy ^{1,2} , bezsenność ^{1,2,3} , bóle głowy. ⁴
	Niezbyt często	Zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego, takie jak pobudzenie ² , drażliwość ² lub zmęczenie. ²
	Częstość nieznana	Drżenie. ³
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia. ² W takim przypadku należy przerwać stosowanie produktu IBU-SPA i przeprowadzić badania okulistyczne.
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Szumy uszne ² , utrata słuchu. ²
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Kołatanie serca. ^{1,2}
	Bardzo rzadko	Niewydolność serca ² , zawał serca. ²
	Częstość nieznana	Częstoskurcz. ³ , zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze ² , zapalenie naczyń.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, ^{2,3} takie jak zgaga ² , ból brzucha ² , nudności ^{1,2} , wymioty ² , wzdęcia ² , biegunka ² , zaparcia ² , niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego w rzadkich przypadkach prowadząca do niedokrwistości. ²
	Niezbyt często	Owrzodzenia układu pokarmowego z potencjalnym krwawieniem i/lub perforacją, stolce smoliste, krwiste wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, zapalenie błony śluzowej żołądka (patrz punkt 4.4). ²

	Bardzo rzadko	Zapalenie przełyku ² , zapalenie trzustki ² , błoniaste zwężenie jelit. ²
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długotrwałej terapii, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby. ²
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), łysienie, ciężkie zakażenia skóry, powikłania ze strony tkanki miękkiej po ospie wietrznej. ²
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (zespół DRESS) Ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP) Reakcja nadwrażliwości na światło Trwały rumień polekowy (FDE)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Uszkodzenie tkanki nerki (martwica brodawek nerkowych), zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi. ²
	Bardzo rzadko	Obrzęki (szczególnie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub zaburzeniami czynności nerek), zespół nerczycowy, śródmiąższowe zapalenie nerek, ostre zaburzenia czynności nerek. ²
¹ Zidentyfikowane działania niepożądane obserwowane w czasie terapii skojarzonej z użyciem ibuprofenu i kofeiny ² Zidentyfikowane działania niepożądane ibuprofenu na podstawie ChPL w UE ³ Zidentyfikowane działania niepożądane kofeiny na podstawie doświadczenia z innymi produktami złożonymi zawierającymi kofeinę ⁴ Na podstawie jednego badania klinicznego z udziałem 282 pacjentów		

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Ibuprofen

Objawy przedawkowania mogą obejmować: nudności, wymioty, ból brzucha lub rzadziej biegunki. Mogą także wystąpić: oczopląs, nieostre widzenie, szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W cięższych postaciach zatrucia obserwuje się działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy, objawiające się zawrotami głowy, sennością, a sporadycznie także pobudzeniem, utratą przytomności lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić napady drgawkowe. Podczas ciężkich zatruc może wystąpić kwasica metaboliczna. Może dojść do hipotermii i hiperkaliemii. Może też wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie, depresja oddechowa i sinica. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy. Nie ma swoistego antidotum.

Kofeina

Objawy działania toksycznego mogą wystąpić po przyjęciu dużych dawek kofeiny (250–500 mg) i większych, jeśli dawka ta jest przyjęta w krótkim czasie.

Wczesnymi objawami ostrego zatrucia kofeiną są drżenia i niepokój. Następnie pojawiają się nudności, wymioty, częstoskurcz i splątanie. Po ciężkich zatruciach może wystąpić delirium, napady drgawkowe, częstoskurcz komorowy i nadkomorowy, hipokaliemia i hiperglikemia.

Postępowanie w przypadku przedawkowania produktu IBU-SPA

Stosuje się leczenie objawowe i podtrzymujące, obejmujące utrzymywanie drożności dróg oddechowych i monitorowanie parametrów sercowych i życiowych do uzyskania stabilizacji. Należy rozważyć podanie doustne węgla aktywnego, jeśli pacjent zgłasza się w ciągu 1 godziny od spożycia potencjalnie toksycznej dawki, bądź też należy rozważyć płukanie żołądka. Objawy ze strony OUN i napady drgawkowe można leczyć za pomocą benzodiazepin. Częstoskurcz nadkomorowy można kontrolować przez dożylnie podanie leków beta-adrenolitycznych, np. propranololu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, pochodne kwasu propionowego
Kod ATC: M01AE51

Mechanizm działania

Ibuprofen

Ibuprofen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), którego skuteczność w mechanizmie hamowania syntezy prostaglandyn udowodniono w konwencjonalnych badaniach na modelach zwierzęcych stanu zapalnego.

Kofeina

Kofeina jest metyloksantyną o działaniu antynocyceptywnym, głównie w wyniku działania antagonistycznego wobec receptorów adenosyny i hamowania syntezy PG.

Działanie farmakodynamiczne

Ibuprofen

U ludzi ibuprofen zmniejsza ból związany ze stanem zapalnym, obrzęk i gorączkę. Ponadto w sposób odwracalny hamuje agregację płytek krwi indukowaną ADP i kolagenem.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy substancje te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wskazują, że podanie 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 powoduje osłabienie działania kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub na agregację płytek krwi. 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 stosowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Kofeina

Kofeina to łagodny środek pobudzający i jest stosowana jako adiuwant leków przeciwbólowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Korzyści ze stosowania produktu IBU-SPA określono u pacjentów z ostrym bólem zębów jako modelem bólu somatycznego. Mogą wystąpić ilościowe różnice w działaniu produktu w zależności od rodzaju bólu (np. nie określono korzyści z jego stosowania w przypadku ostrego bólu dolnej części pleców lub bólu szyi).

Działanie skojarzone ibuprofenu 400 mg z kofeiną 100 mg oceniano w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 562 pacjentów z ostrym bólem o nasileniu umiarkowanym do silnego po ekstrakcji zęba. U pacjentów stosujących produkt złożony wykazano statystycznie i klinicznie istotnie większą redukcję nasilenia bólu (≥ 1 punkt na skali numerycznej NRS) w porównaniu z samym ibuprofenem w czasie 0,5–2 godzin. W okresie do czterech godzin po podaniu wyniki były istotne statystycznie, ale średnia różnica nasilenia bólu wynosiła poniżej 1 punktu na skali NRS.

Stwierdzono znamienne krótszy czas do odczuwalnej ulgi w bólu po skojarzonym stosowaniu ibuprofenu i kofeiny (55 minut szybciej w porównaniu do samego ibuprofenu).

W przytoczonym badaniu bezpieczeństwo i tolerancję skojarzonego stosowania ibuprofenu 400 mg z kofeiną 100 mg oceniono w leczeniu trwającym 5 dni. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była ilościowo większa niż w grupie stosującej sam ibuprofen.

Inne międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie prowadzone w grupach równoległych z kontrolą placebo i aktywnym lekiem oceniało działanie produktu złożonego zawierającego 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny w porównaniu z 400 mg ibuprofenu i placebo u pacjentów z ostrym bólem w dolnej części pleców lub bólem szyi. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana nasilenia bólu podczas ruchu (parametr POMWP, ang. pain on movement on worst procedure) między oceną wyjściową a oceną dzień po rozpoczęciu leczenia. W przypadku obydwu aktywnych leków zaobserwowano zbliżoną redukcję POMWP. Celem drugorzędowym była ocena bezpieczeństwa i tolerancji 400 mg ibuprofenu/100 mg kofeiny w porównaniu z 400 mg ibuprofenu w tabletkach i placebo. Ogólny odsetek uczestników badania z działaniami niepożądanymi zaobserwowanymi po rozpoczęciu leczenia był niski (placebo: 5,6%, ibuprofen: 7,1%, ibuprofen+kofeina: 7,8%). Badanie nie wykazało, aby produkt złożony zawierający 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny był lepszy od 400 mg ibuprofenu lub placebo pod względem działania przeciwbólowego u pacjentów z bólem pleców lub szyi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ibuprofen prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu dawki doustnej 400 mg ibuprofenu maksymalne stężenie ibuprofenu w osoczu na poziomie $31,0 \pm 17,2 \mu\text{g/ml}$ (C_{max}) osiąga się w czasie 1,5–1,9 godzin (t_{max}). Stosowanie jednocześnie z posiłkiem może powodować około dwukrotne wydłużenie t_{max} . Średnia geometryczna pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu ($\text{AUC}_{0-t} \pm \% \text{CV}$) oszacowano na $133,0 \pm 22,2 \mu\text{g/ml/h}$.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza sięga około 99%. Pozorna objętość dystrybucji ibuprofenu po doustnym podaniu wynosi około 0,1–0,2 l/kg. Ibuprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią, a jego stężenie zmniejsza się wraz ze stężeniem białka i czasem trwania laktacji. Względna dawka ibuprofenu u niemowląt wynosi $\leq 10\%$, co jest uznawane za dawkę bezpieczną nawet u dzieci przedwcześnie urodzonych. Oczekuje się, że ibuprofen przenika przez bariery krew–mózg i krew–płyn mózgowo-rdzeniowy.

W płynie stawowym obserwuje się stabilne stężenia ibuprofenu na poziomie 5–8 mg/l między 2. a 8. godziną po podaniu. C_{max} w płynie stawowym stanowi około jednej trzeciej C_{max} w osoczu.

Metabolizm

Metabolizm w wątrobie obejmuje sprzęganie ibuprofenu z kwasem glukuronowym oraz utlenianie, co prowadzi do powstania dwóch głównych nieaktywnych metabolitów: 2-hydroksyibuprofenu i karboksyibuprofenu. Rozpad ibuprofenu katalizowany jest przez enzymy CYP2C9, CYP2C8 i CYP2C19.

Eliminacja

Po 24 godzinach od podania $74,5\% \pm 9,6\%$ dawki 400 mg ibuprofenu wykrywane jest w moczu, z czego ilość wolnego, aktywnego ibuprofenu wynosi 8%. Okres półtrwania w fazie eliminacji u zdrowych osób oraz u osób z chorobami wątroby i nerek wynosi 1,8–3,5 godziny. Pozorny klirens ibuprofenu po podaniu doustnym wynosi około 0,05–0,1 l/h/kg.

Liniowość/nieliniowość

Liniową farmakokinetykę ibuprofenu obserwowano w zakresie dawek od 200 do 400 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ustalono, że pozorny klirens i pozorna objętość dystrybucji, a także średni czas przebywania ibuprofenu w ustroju u pacjentów w podeszłym wieku (65 do 85 lat) nie różni się od wartości obserwowanych u młodszych pacjentów (22 do 35 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Okres półtrwania ibuprofenu u pacjentów poddawanych hemodializom, tj. 1,3–1,9 h, znajduje się w zakresie notowanym dla zdrowych osób. Odzysk substancji w wyniku hemodializy stanowi niewielki ułamek całkowitej przyjętej dawki, tj. $<4\%$. Brak eliminacji ibuprofenu za pomocą dializy jest prawdopodobnie związany z wysokim stopniem związania z białkami. U pacjentów z mocznicą czas do uzyskania terapeutycznych stężeń może być dłuższy, ale nie jest konieczna modyfikacja dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek obliczono na 3,25 h.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzona czynność wątroby nie ma wpływu na profil farmakokinetyczny ibuprofenu, tj. AUC i $t_{1/2}$, po podaniu doustnym. Modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Kofeina

Wchłanianie

Kofeina wchłania się łatwo i całkowicie, z okresem półtrwania w fazie wchłaniania na poziomie około 10 minut, przy czym stężenie maksymalne osiągane jest po około 30–40 minutach.

Dystrybucja

Kofeina jest dystrybuowana do większości tkanek, przekracza barierę krew–mózg, a także przenika przez łożysko oraz do mleka kobiet karmiących piersią. Poziom wiązania z białkami jest relatywnie niski (30–40%).

Metabolizm

Kofeina jest metabolizowana prawie całkowicie w wątrobie do jej głównych metabolitów: dimetyloksantyn, paraksantyny, teobrominy i teofiliny. Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie kofeiny jest CYP1A2, który odpowiada za ponad 95% klirensu kofeiny.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji jest względnie zmienny (2–12 godzin).

Kofeina i jej metabolity (pochodne kwasu moczowego i ksantyny) są wydalone głównie przez nerki (86% dawki w czasie 48 godzin). Jedynie od 0,5% do 2% podanej dawki kofeiny jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Jednoczesne podanie ibuprofenu i kofeiny

W warunkach na czczo wykazano, że produkt leczniczy zawierający ibuprofen i kofeinę jest biorównoważny do innych produktów zawierających sam ibuprofen. Profil farmakokinetyczny kofeiny nie jest zmieniony przez obecność ibuprofenu i *vice versa*.

W warunkach na czczo (bez jedzenia od wieczora poprzedniego dnia (≥ 10 h)) $C_{\max}$ jest niższe (o 41,9%), a $T_{\max}$ jest dłuższy (1,88 h vs 0,50 h) dla ibuprofenu zawartego w produkcie

IBU-SPA w porównaniu z ibuprofenem z lizyną. Ekspozycja była taka sama w przypadku obu produktów.

W warunkach po posiłku $C_{\max}$ jest wyższe (o 12,7%), a $T_{\max}$ jest krótszy (1,25 h vs 1,625 h) dla ibuprofenu zawartego w produkcie IBU-SPA w porównaniu z tabletkami zawierającymi ibuprofen z lizyną, stanowiącymi lek referencyjny. Ekspozycja była taka sama w przypadku obu produktów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ibuprofen

W badaniach na zwierzętach toksyczność subchroniczna i przewlekła manifestowała się głównie w postaci zmian i owrzodzeń przewodu pokarmowego. Badania *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie istotnych dowodów na działanie mutagenne ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie wykazano działania kancerogennego ibuprofenu. Ibuprofen nie upośledzał płodności szczurów, a w badaniach na królikach nie stwierdzono działania teratogennego. U szczurów ibuprofen powodował działanie toksyczne dla matki i zarodka lub płodu oraz zwiększał częstość występowania zmian kośćca przy stosowaniu dużych dawek doustnych (600 mg/kg na dobę). Częstość występowania zmian budowy zewnętrznej była wyższa po dawkach większych bądź równych 255 mg/kg na dobę. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono przenikanie ibuprofenu przez łożysko.

Kofeina

W kilku ważnych badaniach genotoksyczności w warunkach *in vitro* nie wykazano działania mutagennego kofeiny, ale wykazano jej aktywność klastogenną i (lub) aneugenną, przy czym dowody z badań *in vivo* są ograniczone. Dowody na działanie kancerogenne kofeiny z badań na zwierzętach i ludziach są niewystarczające. Zgłaszano, że w dawkach toksycznych dla matki kofeina hamuje rozwój kośćca i powoduje widoczne makroskopowo wady rozwojowe u zwierząt laboratoryjnych, co jest spowodowane zaburzeniami hemodynamicznymi u matki. Nie ma jednak dowodów na działanie teratogenne kofeiny u ludzi. W bardzo dużych dawkach doustnych kofeina wpływała na śmiertelność poimplantacyjną i wskaźnik płodności u szczurów i myszy. Kliniczne znaczenie takiego działania na parametry płodności jest nieznane.

Jednoczesne podanie ibuprofenu z kofeiną

Skojarzenie ibuprofenu i kofeiny (120 mg+ 30 mg oraz 180 mg + 45 mg/ kg mc.) porównano z pojedynczymi składnikami: ibuprofenem (120 mg i 180 mg/kg mc.) i kofeiną (30 mg i 45 mg/kg mc.) oraz z nośnikiem w trwającym 7 dni badaniu toksyczności po doustnym podaniu wielokrotnym. Ekspozycja na ibuprofen i kofeinę u zwierząt wyraźnie przekraczała ekspozycję u ludzi w zalecanej dawce terapeutycznej. W badaniu porównawczym z ibuprofenem stosowanym w postaci pojedynczej substancji czynnej nie stwierdzono nieoczekiwanych zmian toksycznych lub istotnego zwiększenia działania toksycznego w przewodzie pokarmowym po stosowaniu skojarzenia ibuprofenu i kofeiny.

W farmakologicznym badaniu bezpieczeństwa u psów, gdzie pojedyncze dawki skojarzenia ibuprofen + kofeina (50 mg + 12,5 mg/ kg mc.) porównano z samym ibuprofenem (50 mg/ kg mc.) i samą kofeiną (12,5 mg/ kg mc.) oraz z nośnikiem i które zakładały ocenę telemetryczną wpływu na układ krążenia, w tym na ciśnienie tętnicze, tętno i zapis elektrokardiograficzny (EKG), skojarzenie ibuprofenu z kofeiną nie budziło żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa przy ogólnoustrojowej ekspozycji ibuprofenu i kofeiny wyraźnie przekraczającej ekspozycję u ludzi w zalecanej dawce terapeutycznej. Nie stwierdzono interakcji farmakodynamicznych między kofeiną a ibuprofenem. Substancja czynna ibuprofen może stwarzać zagrożenie środowiskowe dla środowiska wodnego, zwłaszcza dla ryb (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hydroksypropylometyloceluloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczysty biały blister (PCV/PVDC/Aluminium).
Opakowania zawierające 6, 10 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Opella Healthcare Poland Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25950

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2020

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

04/2024