CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ibuprofen + Kofeina Hermes, 400 mg/100 mg, granulat powlekany

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda saszetka zawiera 300 mg maltytolu i 0,2 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat powlekany.
Granulat biały do prawie białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ibuprofen + Kofeina Hermes jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w krótkotrwałym objawowym leczeniu ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, takiego jak ból zęba lub ból głowy (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
W przypadku ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu zaleca się jednorazowe podanie jednej saszetki (400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny). Dawkowanie można powtórzyć po 6-8 godzinach, bez przekraczania maksymalnej dawki dobowej 1 200 mg ibuprofenu i 300 mg kofeiny (3 saszetki na dobę). Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 dni.

Produkt leczniczy nie jest zalecany w przypadku łagodnych stanów bólowych lub w przypadku, gdy czas leczenia przekracza 3 dni.
Należy rozważyć leczenie jedną substancją czynną w najmniejszej skutecznej dawce, np. 200 mg ibuprofenu.

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie przeprowadzono badań klinicznych u osób w podeszłym wieku, dlatego nie można podać specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania. Ponieważ pacjenci w podeszłym wieku są w grupie większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem NLPZ i (lub) kofeiny (patrz punkt 4.4), zaleca się uważne monitorowanie tej grupy pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek, jednak należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.4). (Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek, patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, 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 u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania
Podanie doustne.
Granulat przyjmuje się bez płynów. Usta można zwilżyć wodą, aby ułatwić połykanie.
Zaleca się, aby pacjenci z wrażliwym żołądkiem przyjmowali ten produkt leczniczy z posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reakcje nadwrażliwości w wywiadzie (np. skurcz oskrzeli, astma, nieżyt nosa, obrzęk naczynioruchowy lub pokrzywka) związane z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
- Zaburzenia wytwarzania krwi o nieustalonym pochodzeniu.
- Czynna lub w wywiadzie nawracająca lub istniejąca choroba wrzodowa/krwotoki (dwa lub więcej odrębnych epizodów potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Występowanie w wywiadzie krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ.
- Krwawienie z naczyń mózgowych lub inne czynne krwawienie.
- Ciężka niewydolność serca (klasy IV według NYHA).
- Ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie odwodnienie (spowodowane wymiotami, biegunką lub niewystarczającą ilością przyjmowanych 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 poniżej).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niektórymi chorobami, które mogą ulec nasileniu:
- toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej – zwiększone ryzyko rozwoju aseptycznego zapalenia opon mózgowych (patrz punkt 4.8).
- wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryn (np. ostra porfiria przerywana).

- choroby przewodu pokarmowego i przewlekła zapalna choroba jelit (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) (patrz punkt 4.8).
- nadciśnienie tętnicze i (lub) zaburzenia 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).
- bezpośrednio po rozległym zabiegu chirurgicznym.
- u pacjentów ze skłonnością do alergii na inne substancje, ponieważ mogą oni być podatni na wystąpienie reakcji nadwrażliwości również na ibuprofen.
- u pacjentów, u których występuje katar sienny, polipy nosa lub przewlekłe obturacyjne choroby dróg oddechowych, ponieważ u tych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Mogą objawiać się one jako ataki astmy (tzw. astma wywołana lekami przeciwbólowymi), obrzęk Quinckego lub pokrzywka.

Wpływ na przewód pokarmowy
Jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5) i należy tego unikać.

W przypadku wszystkich NLPZ w każdym momencie leczenia zgłaszano mogące prowadzić do zgonu krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje, z objawami ostrzegawczymi lub bez objawów ostrzegawczych lub zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie.

W przypadku wystąpienia krwawienia lub owrzodzenia przewodu pokarmowego u pacjentów otrzymujących ibuprofen zaleca się przerwanie leczenia.

Ryzyko wystąpienia krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe wraz ze zwiększeniem dawki 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. U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych produktów leczniczych mogących zwiększać ryzyko ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć leczenie skojarzone z osłonowymi produktami leczniczymi (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej) (patrz punkt 4.5).

Pacjenta należy poinformować o konieczności przerwania leczenia i niezwłocznej konsultacji z lekarzem w przypadku wystąpienia silnego bólu w nadbrzuszu lub smolistych stolców lub krwistych wymiotów. Pacjentów z toksycznym działaniem ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza osoby w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zgłaszania wszelkich nietypowych objawów w obrębie jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienia z przewodu pokarmowego), w szczególności na początkowych etapach leczenia.

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania NLPZ pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (np. wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ może wystąpić zaostrzenie ich choroby (patrz punkt 4.8).

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. severe cutaneous adverse reactions, SCAR)
W związku ze stosowaniem ibuprofenu zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR), w tym złuszczającego zapalenia skóry, rumienia wielopostaciowego, zespołu Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksycznej nekrolizy naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN), reakcji polekowych z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) i ostrej uogólnionej osutki

krostkowej (ang. acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.8). Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu pierwszego miesiąca. W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na takie reakcje należy natychmiast przerwać stosowanie ibuprofenu i rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (stosownie do potrzeb).

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 i uogólniona postać pęcherzowa rumienia trwałego polekowego
W związku ze stosowaniem ibuprofenu zgłaszano przypadki rumienia trwałego polekowego (ang. Fixed Drug Eruption, FDE), w tym uogólnionej postaci pęcherzowej rumienia trwałego polekowego (ang. Generalised Bullous Fixed Drug Eruption, GBFDE). Ibuprofenu nie należy ponownie stosować u pacjentów ze związanym z ibuprofenem FDE lub GBFDE w wywiadzie.

Maskowanie objawów zakażeń podstawowych
Ibuprofen może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia odpowiedniego leczenia, a tym samym pogorszenia skutków zakażenia. Zaobserwowano to w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. W przypadku podawania tego produktu leczniczego w celu złagodzenia bólu związanego z zakażeniem zaleca się monitorowanie 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 w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów, nadciśnienie tętnicze i obrzęki.

Badania kliniczne sugerują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach (2 400 mg na dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Badania epidemiologiczne ogólnie nie sugerują, że małe dawki ibuprofenu (np. 1 200 mg na dobę) wiążą się ze zwiększonym ryzykiem tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasy II-III według NYHA), stwierdzoną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych należy leczyć ibuprofenem wyłącznie po dokładnym rozważeniu i należy unikać stosowania dużych dawek (2 400 mg na dobę).

Należy również zachować ostrożność przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2 400 mg na dobę).

Zgłaszano przypadki zespołu Kounisa u pacjentów leczonych ibuprofenem. 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 nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów przedmiotowych reakcji nadwrażliwości (np. obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia tętniczego, wstrząs anafilaktyczny) po przyjęciu tego produktu leczniczego należy przerwać leczenie. Pacjentowi należy zalecić natychmiastowe zwrócenie się o pomoc do lekarza.

Wpływ na czynność wątroby i nerek oraz na parametry krwi
Ibuprofen może tymczasowo hamować czynność płytek krwi (agregację trombocytów). Z tego powodu należy dokładnie monitorować pacjentów z zaburzeniami płytek krwi.

W przypadku długotrwałego leczenia ibuprofenem należy regularnie kontrolować parametry czynności wątroby i nerek oraz parametry krwi. Pierwszymi objawami przedmiotowymi zaburzeń hematopoetycznych mogą być: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenie jamy ustnej, dolegliwości grypopodobne, uczucie ciężkiego znużenia, krwawienie z nosa i skóry.

Ogólnie rzecz biorąc, nawykowe przyjmowanie leków przeciwbólowych, a zwłaszcza jako skojarzenia kilku substancji czynnych o działaniu przeciwbólowym, może prowadzić do trwałego uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia analgetyczna). Ryzyko to może być większe pod wpływem wysiłku fizycznego związanego z utratą soli i odwodnieniem. Dlatego należy tego unikać.

Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych
Długotrwałe stosowanie jakiegokolwiek rodzaju leku przeciwbólowego na bóle głowy może je nasilić. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia takiej sytuacji należy przerwać leczenie. 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 spożywanie alkoholu
Podczas stosowania NLPZ jednoczesne spożywanie alkoholu może zwiększyć ryzyko wystąpienia związanych z substancjami czynnymi działań niepożądanych, szczególnie w obrębie przewodu pokarmowego lub ośrodkowego układu nerwowego.

Wpływ na narząd wzroku
U pacjentów zgłaszających zaburzenia oka w czasie leczenia ibuprofenem należy przerwać leczenie i przeprowadzić badania okulistyczne.

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

Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku stosowania kofeiny u pacjentów z nadczynnością tarczycy (ryzyko działań niepożądanych wywołanych kofeiną) lub zaburzeniami rytmu serca.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>
Pacjenci w podeszłym wieku są w grupie większego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w związku ze stosowaniem NLPZ, szczególnie krwawienia i perforacji przewodu pokarmowego, które mogą prowadzić do zgonu.

Na początkowych etapach leczenia należy dokładnie monitorować diurezę i czynność nerek u pacjentów z niewydolnością serca, pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, u pacjentów przyjmujących diuretyki, u pacjentów z hipowolemią w wyniku rozległego zabiegu chirurgicznego oraz w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku.

<u>Substancje pomocnicze</u>
Produkt leczniczy zawiera maltytol. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.
Produkt leczniczy zawiera 0,2 mg sorbitolu w każdej saszetce.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z następującymi produktami leczniczymi	**Możliwe działania**
Inne NLPZ, w tym salicylany	Jednoczesne podawanie kilku NLPZ może zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzeń lub krwawienia z przewodu pokarmowego ze względu na ich działanie synergistyczne. Z tego powodu należy unikać jednoczesnego stosowania ibuprofenu z innymi NLPZ (patrz punkt 4.4).
Digoksyna	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z produktami leczniczymi zawierającymi digoksynę może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia digoksyny w surowicy nie jest konieczna, jeśli stosowanie jest zgodne z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Kortykosteroidy	Kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie tych związanych z przewodem pokarmowym (np. owrzodzenie lub krwawienie z przewodu pokarmowego) (patrz punkt 4.4).
Przeciwpłytkowe produkty lecznicze	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Kwas acetylosalicylowy	Jednoczesne podawanie ibuprofenu z kwasem acetylosalicylowym nie jest zasadniczo zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne sugerują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach na agregację płytek krwi, gdy są one podawane jednocześnie. Chociaż nie ma pewności co do ekstrapolacji tych danych na warunki kliniczne, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach. Uważa się, że w przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu nie jest prawdopodobne wystąpienie wpływu o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 5.1).
Leki przeciwzakrzepowe	NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych (patrz punkt 4.4).
Fenytoina	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z produktami leczniczymi zawierającymi fenytoinę może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola stężenia fenytoiny w surowicy nie jest konieczna, jeśli stosowanie jest zgodne z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)	Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
Lit	Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z produktami leczniczymi zawierającymi lit może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych w surowicy. Kontrola

	stężenia litu w surowicy nie jest konieczna, jeśli stosowanie jest zgodne z zaleceniami (maksymalnie 3 dni).
Probenecyd i sulfinpirazon	Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
Diuretyki, inhibitory ACE, leki beta-adrenolityczne i antagoniści angiotensyny II	NLPZ mogą ograniczać działanie diuretyków i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podanie inhibitora ACE, leków beta-adrenolitycznych lub antagonistów receptora angiotensyny II z produktami leczniczymi, które hamują cyklooksygenazę, może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, która jest zwykle odwracalna. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tego skojarzenia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia, a następnie okresowo.
Diuretyki oszczędzające potas	Jednoczesne podawanie ibuprofenu z diuretykami oszczędzającymi potas może prowadzić do hiperkaliemii. Zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy.
Metotreksat	Podanie ibuprofenu w ciągu 24 godzin przed podaniem lub po podaniu metotreksatu może prowadzić do zwiększenia stężenia metotreksatu i zwiększać jego działanie toksyczne.
Cyklosporyna	Ryzyko działania uszkadzającego nerki przez cyklosporynę jest większe po jednoczesnym stosowaniu niektórych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Działanie to może być również istotne w przypadku skojarzenia cyklosporyny z ibuprofenem.
Takrolimus	Ryzyko działania nefrotoksycznego jest większe w przypadku jednoczesnego podawania tych dwóch produktów leczniczych.
Zydowudyna	Istnieją dowody potwierdzające większe ryzyko wylewów krwi do stawów i powstawania krwiaków u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV otrzymujących jednocześnie leczenie zydowudyną i ibuprofenem.
Pochodne sulfonylomocznika	Badania kliniczne wykazały interakcje między niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi a lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi sulfonylomocznika). Chociaż dotychczas nie opisano interakcji między ibuprofenem a pochodnymi sulfonylomocznika, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności w przypadku jednoczesnego przyjmowania.

Antybiotyki chinolonowe	Dane z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków chinolonowych. U pacjentów przyjmujących NLPZ i chinolony może występować większe ryzyko wystąpienia drgawek.
Inhibitory CYP2C9	Jednoczesne podawanie ibuprofenu z inhibitorami CYP2C9 może zwiększać ekspozycję na ibuprofen (substrat CYP2C9). W badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory CYP2C9) wykazano zwiększoną ekspozycję na S(+)-ibuprofen o około 80% do 100%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP2C9, szczególnie w przypadku podawania ibuprofenu w dużych dawkach (2 400 mg/dobę) z worykonazolem lub flukonazolem.
Mifepriston	NLPZ nie należy stosować przez 8-12 dni po podaniu mifepristonu, ponieważ NLPZ mogą zmniejszać działanie mifepristonu.
Miłorząb japoński	Może zwiększać ryzyko wystąpienia krwawienia.

Jednoczesne stosowanie kofeiny z następującymi produktami leczniczymi	**Możliwe działania**
Barbiturany, leki przeciwhistaminowe i inne produkty lecznicze o działaniu uspokajającym	Kofeina może antagonizować działanie uspokajające.
Barbiturany i palenie tytoniu	Zwiększają one metabolizm kofeiny w wątrobie.
Sympatykomimetyki, tyroksyna i inne leki o działaniu zwiększającym częstość rytmu serca	Jednoczesne podawanie może nasilać działanie zwiększające częstość rytmu serca.
Doustne leki antykoncepcyjne, cymetydyna, fluwoksamina i disulfiram	Jednoczesne podawanie zmniejsza metabolizm kofeiny w wątrobie.
Teofilina	Kofeina ogranicza wydalanie teofiliny.
Antybiotyki chinolonowe	Jednoczesne podawanie może opóźniać eliminację kofeiny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie liczby poronień przed i po implantacji oraz śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto zgłaszano zwiększenie częstości występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego, u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to nastąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle jest odwracalne po przerwaniu leczenia. Ponadto istnieją doniesienia o zwężeniu przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia. Z tego powodu w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie zaleca się stosowania ibuprofenu, chyba że jest to wyraźnie konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu przez kobietę planującą ciążę lub będącą w pierwszym i drugim trymestrze ciąży dawka powinna być możliwie jak najmniejsza, a długość trwania leczenia jak najkrótsza. Po ekspozycji na ibuprofen przez kilka dni od 20. tygodnia ciąży należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Leczenie należy przerwać w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn 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

matkę i noworodka pod koniec okresu ciąży na:
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po stosowaniu bardzo małych dawek.
- zahamowanie skurczy macicy, skutkujące opóźnieniem lub wydłużeniem porodu.

W związku z tym produkt leczniczy 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 przedwczesnego porodu u kobiet w ciąży. Badania niekliniczne wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po stosowaniu bardzo dużych dawek.

Karmienie piersią
Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w niewielkim stężeniu do mleka ludzkiego. Dotychczas nie wykazano szkodliwego wpływu na niemowlęta. Z tego powodu w przypadku krótkotrwałego leczenia z zastosowaniem zalecanej dawki (patrz punkt 4.2) przerwanie karmienia piersią na ogół nie jest konieczne.

Kofeina przenika do mleka ludzkiego i może mieć wpływ na stan oraz zachowanie niemowlęcia. Zgłaszano drażliwość i zaburzenia rytmu snu u niemowląt. Produkt leczniczy powinien być stosowany przez kobiety karmiące piersią tylko wtedy, gdy jest to wyraźnie konieczne.

Płodność
Istnieją dowody wskazujące, że produkty lecznicze hamujące cyklooksygenazę/syntezę prostaglandyn mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet poprzez wpływ na owulację. Jest to odwracalne po przerwaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ponieważ podczas stosowania tego produktu leczniczego w dużych dawkach mogą wystąpić działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak zmęczenie, zawroty głowy i zaburzenia widzenia, w sporadycznych przypadkach może dojść do upośledzenia zdolności reagowania, prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Dotyczy to w większym stopniu w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Wykaz poniższych działań niepożądanych obejmuje wszystkie działania niepożądane, które mogą wystąpić podczas leczenia ibuprofenem, również w przypadku długotrwałego leczenia w dużych dawkach u pacjentów z reumatyzmem.

W przypadku poniższych działań niepożądanych należy wziąć pod uwagę, że są one w przeważającej mierze zależne od dawki i różnią się u poszczególnych pacjentów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania
Po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających ibuprofen najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczą przewodu pokarmowego. Mogą wystąpić owrzodzenia, perforacje i krwawienia z przewodu pokarmowego, czasem zakończone zgonem, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4). Po podaniu zgłaszano nudności, wymioty, biegunkę, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból brzucha, smoliste stolce, krwiste wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie 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 czasu stosowania.

Obrzęki, nadciśnienie tętnicze oraz niewydolność serca zgłaszano w związku z leczeniem NLPZ.

Badania kliniczne sugerują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużych dawkach (2 400 mg na dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

W jednym badaniu klinicznym, w którym oceniano wpływ produktu złożonego zawierającego ibuprofen i kofeinę w stałej dawce na ból po ekstrakcji zęba wielokorzeniowego, częstość występowania zapalenia wyrostka zębodołowego wynosiła 2,8%, a aftowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej 1,4%.

Pacjentów należy poinformować, że powinni niezwłocznie przerwać leczenie i skonsultować się z lekarzem w przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego leku.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane wymienione poniżej podzielono na kategorie według następującej konwencji częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość 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), zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami autoimmunologicznymi [toczeń rumieniowaty układowy (TRU), mieszana choroba tkanki łącznej][2]
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza)[2]
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości z wysypkami skórnymi i świądem oraz napadami astmy (ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi)[2]

	Bardzo rzadko	Ciężkie, uogólnione reakcje nadwrażliwości, objawami mogą być obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, duszność, tachykardia, spadek ciśnienia krwi, wstrząs anafilaktyczny[2]
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Reakcje psychotyczne[1,2]
	Bardzo rzadko	Depresja[2]
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy[1,2], bezsenność[1,2,3], ból 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 tym przypadku należy przerwać leczenie 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 mięśnia sercowego[2]
	Częstość nieznana	Tachykardia[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 przewodu pokarmowego z potencjalnym krwawieniem i (lub) perforacją, smoliste stolce, 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], przeponopodobne zwężenie jelit[2]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, uszkodzenie wątroby, szczególnie podczas długotrwałego leczenia, niewydolność wątroby, ostre zapalenie wątroby[2]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo rzadko	Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR) (w tym rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka), łysienie, ciężkie zakażenia skóry, powikłania ze strony tkanki miękkiej po ospie wietrznej[2]
	Częstość nieznana	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS), rumień trwały polekowy (FDE), w tym uogólniona postać pęcherzowa rumienia trwałego polekowego, reakcje nadwrażliwości na światło

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Uszkodzenie tkanek nerek (martwica brodawek nerkowych) i 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, ostra niewydolność nerek[2]
[1] Zidentyfikowane działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych dla leczenia skojarzonego ibuprofenem i kofeiną [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.

4.9 Przedawkowanie

Ibuprofen
Objawy przedawkowania mogą obejmować nudności, wymioty, ból brzucha lub rzadziej biegunkę. Możliwe jest również wystąpienie oczopląsu, niewyraźnego widzenia, szumu w uszach, bólu głowy i krwawienia z przewodu pokarmowego. W cięższych postaciach zatrucia obserwuje się działanie toksyczne na ośrodkowy układ nerwowy, objawiające się zawrotami głowy pochodzenia błędnikowego, sennością, sporadycznie pobudzeniem, utratą przytomności lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić drgawki. Długotrwałe stosowanie w dawkach większych niż zalecane lub przedawkowanie mogą prowadzić do kwasicy kanalików nerkowych i hipokaliemii. Podczas ciężkich zatruć może wystąpić kwasica metaboliczna. Może wystąpić hipotermia i hiperkaliemia. Może też wystąpić ostra niewydolność nerek, uszkodzenie wątroby, niedociśnienie tętnicze, depresja oddechowa i sinica. U pacjentów z astmą może wystąpić zaostrzenie objawów astmy.

Nie ma swoistego antidotum.

Kofeina
Objawy działania toksycznego mogą wystąpić przy dużych dawkach kofeiny (250-500 mg) i większych, jeśli dawka jest przyjęta w krótkim czasie.

Wczesnymi objawami ostrego zatrucia kofeiną są drżenia i niepokój. Następnie występują nudności, wymioty, tachykardia i splątanie. W przypadku ciężkiego zatrucia może wystąpić majaczenie, napady drgawkowe, tachyarytmie nadkomorowe i komorowe, hipokaliemia i hiperglikemia.

Leczenie przedawkowania produktu leczniczego Ibuprofen + Kofeina Hermes
Leczenie powinno być objawowe i wspomagające oraz obejmować utrzymanie drożności dróg oddechowych i monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych do momentu ustabilizowania. Należy rozważyć podanie doustne węgla aktywnego, jeśli pacjent zgłosi się w ciągu 1 godziny od spożycia potencjalnie toksycznej ilości, lub płukanie żołądka.

Objawy ze strony OUN i drgawki można leczyć benzodiazepinami, a tachyarytmie nadkomorowe można kontrolować przez dożylne podanie leków ß-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), który w konwencjonalnych badaniach na modelach zwierzęcych stanu zapalnego okazał się skuteczny poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn.

Kofeina
Kofeina jest metyloksantyną, która ma działanie antynocyceptywne, głównie w wyniku działania antagonistycznego wobec receptorów adenozyny 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 sugerują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach na agregację płytek krwi, gdy są one podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wskazują, że przyjęcie pojedynczych dawek 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. Chociaż nie ma pewności co do ekstrapolacji tych danych na warunki kliniczne, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać kardioprotekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach. Uważa się, że w przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu nie jest prawdopodobne wystąpienie wpływu o znaczeniu klinicznym (patrz punkt 4.5).

Kofeina
Kofeina jest łagodnym środkiem pobudzającym i jest stosowana jako adiuwant leków przeciwbólowych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Korzyści ze stosowania skojarzenia ibuprofenu i kofeiny określono u pacjentów z ostrym bólem zęba jako modelem bólu somatycznego. Mogą wystąpić ilościowe różnice w działaniu w zależności od rodzaju bólu (np. nie ustalono korzyści z jego stosowania w przypadku ostrego bólu dolnej części pleców lub bólu szyi).

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, oceniano skojarzenie 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny. U pacjentów leczonych tym skojarzeniem wykazano statystycznie i klinicznie istotnie większe zmniejszenie 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.
Ibuprofen w skojarzeniu z kofeiną wykazał znacznie krótszy czas do odczuwalnego złagodzenia bólu (55 minut wcześniej w porównaniu z samym ibuprofenem).

W tym badaniu wykazano bezpieczeństwo stosowania i tolerancję skojarzenia 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny w okresie leczenia wynoszącym 5 dni. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była ilościowo większa niż w grupie stosującej sam ibuprofen.

Inne randomizowane, prowadzone z grupą kontrolną placebo i grupą otrzymującą aktywny lek, wielonarodowe, wieloośrodkowe badanie w grupach równoległych, w którym porównywano działanie produktu złożonego w stałej dawce, zawierającego 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny, w porównaniu z 400 mg ibuprofenu i placebo u pacjentów z ostrym bólem dolnej części pleców lub bólem szyi. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana nasilenia bólu podczas ruchu przy najgorszej procedurze (ang. pain on movement on worst procedure, POMWP) między punktem początkowym a jednym dniem po rozpoczęciu leczenia. W przypadku obydwu aktywnych leków zaobserwowano zbliżoną redukcję w zakresie POMWP. Celem drugorzędowym była ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji skojarzenia 400 mg ibuprofenu i 100 mg kofeiny w porównaniu z 400 mg ibuprofenu w postaci tabletki oraz z placebo. Ogólny odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem w tym badaniu był mały (placebo: 5,6%, ibuprofen: 7,1%, skojarzenie ibuprofenu i kofeiny: 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 bólem 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 wynoszące 31,0 ± 17,2 µg/mL (C_{max}) osiąga się w czasie 1,5-1,9 godzin (t_{max}). Jednoczesne podanie z posiłkiem może powodować około 2-krotne wydłużenie t_{max}. Średnie geometryczne pole powierzchni pod krzywą stężenie-czas do ostatniego mierzonego punktu (AUC_{0-t}±%g CV) obliczono na 133,0 ± 22,2 µg/mL/h.

Dystrybucja
Wiązanie z białkami osocza sięga około 99%. Pozorna objętość dystrybucji ibuprofenu po podaniu doustnym wynosi około 0,1-0,2 L/kg. Ibuprofen może przenikać do mleka ludzkiego, a jego stężenie zmniejsza się wraz ze stężeniem białka i czasem trwania laktacji. Względna dawka ibuprofenu u niemowląt wynosi ≤10%, co jest uznawane za dawkę bezpieczną nawet u dzieci urodzonych przedwcześnie. 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% ± 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 lub nieliniowość
Liniową farmakokinetykę ibuprofenu obserwowano w zakresie dawek od 200 mg do 400 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Stwierdzono, że pozorny klirens i pozorna objętość dystrybucji oraz średni czas przebywania ibuprofenu w organizmie u pacjentów w podeszłym wieku (65 do 85 lat) nie różnią się od wartości obserwowanych u młodych pacjentów (22 do 35 lat).

Zaburzenia czynności nerek
Okres półtrwania ibuprofenu u pacjentów poddawanych hemodializom, tzn. 1,3-1,9 godziny, mieści się w zakresie okresu półtrwania u osób zdrowych.
Odzysk substancji czynnej w wyniku hemodializy stanowi niewielki ułamek całkowitej przyjętej dawki, tzn. <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 konieczne dostosowanie dawki. Okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek obliczono na 3,25 godziny.

Zaburzenia czynności wątroby
Po podaniu doustnym zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na profil farmakokinetyczny ibuprofenu, tzn. AUC i $t_{1/2}$. Nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Kofeina

Wchłanianie
Kofeina wchłania się łatwo i całkowicie, z okresem półtrwania w fazie wchłaniania wynoszącym 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, przenika przez łożysko oraz do mleka ludzkiego. Stopień wiązania z białkami jest względnie niski (od 30% do 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 ksantyny i kwasu moczowego) są wydalane głównie przez nerki (86% dawki w ciągu 48 godzin). Tylko od 0,5% do 2% podanej dawki kofeiny jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Skojarzenie ibuprofenu i kofeiny
W warunkach na czczo wykazano, że skojarzenie ibuprofenu i kofeiny w stałej dawce w produkcie leczniczym Ibuprofen + Kofeina Hermes, granulat powlekany jest biorównoważny do referencyjnego produktu złożonego ibuprofenu/kofeiny w stałej dawce w postaci tabletki powlekanej, który z kolei wykazano jako biorównoważny z innymi postaciami zawierającymi sam kwas ibuprofenowy w warunkach na czczo. Profil farmakokinetyczny kofeiny nie jest zmieniony przez obecność ibuprofenu i *vice versa*.

W warunkach na czczo estymator punktowy produktu leczniczego Ibuprofen + Kofeina Hermes w postaci granulatu powlekanego w porównaniu ze skojarzeniem ibuprofenu i kofeiny w postaci tabletki wynosił dla ibuprofenu (racemicznego) 100,22 % dla $AUC_{(0-t)}$ (CI: 96,95%-103,59%) i 92,59% dla C_{max} (CI: 88,96%-96,36%) i dla kofeiny 95,58% dla $AUC_{(0-t)}$ (CI: 90,55%-100,90%) i 88,60% dla C_{max} (CI: 84,40%-93,02%). Mediana T_{max} ibuprofenu wynosiła 2,33 godziny dla produktu leczniczego Ibuprofen + Kofeina Hermes w postaci granulatu powlekanego w porównaniu i 2,00 godziny dla skojarzenia ibuprofenu i kofeiny w postaci tabletki. Mediana T_{max} kofeiny wynosiła

0,67 godziny dla produktu leczniczego Ibuprofen + Kofeina Hermes w postaci granulatu powlekanego w porównaniu i dla skojarzenia ibuprofenu i kofeiny w postaci tabletki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ibuprofen
W badaniach na zwierzętach toksyczność subchroniczną i przewlekłą ibuprofenu obserwowano 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 rakotwórczego ibuprofenu. Ibuprofen nie upośledzał płodności u szczurów, a w badaniach na królikach nie stwierdzono działania teratogennego.
U szczurów ibuprofen powodował działanie toksyczne dla matki oraz zarodka i płodu, jak również zwiększał częstość występowania zmian kośćca przy stosowaniu dużych dawek doustnych (600 mg/kg mc. na dobę). Częstość występowania zmian budowy zewnętrznej była większa przy dawkach 255 mg/kg mc. na dobę i większych. W badaniach eksperymentalnych stwierdzono przenikanie ibuprofenu przez łożysko.

Kofeina
Kofeina nie jest mutagenna, ale klastogenna i (lub) aneugenna w kilku istotnych testach genotoksyczności *in vitro* z ograniczonymi dowodami *in vivo*. Dowody na działanie rakotwórcze z badań na zwierzętach i ludziach są niewystarczające. Zgłaszano, że kofeina w dawkach toksycznych dla matki 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 tego wpływu na parametry płodności nie jest znane.

Skojarzenie ibuprofenu i kofeiny
W 7-dniowym badaniu toksyczności po podaniu doustnym wielokrotnych dawek u samców szczurów porównano podawane raz na dobę dawki skojarzenia ibuprofenu i kofeiny (120 mg/30 mg i 180 mg/45 mg na kg mc.) z pojedynczymi składnikami ibuprofenem (120 mg/kg mc. i 180 mg/kg mc.) i kofeiną (30 mg/kg mc. i 45 mg/kg mc.) oraz z nośnikiem. Ekspozycja zwierząt na ibuprofen i kofeinę wyraźnie przekraczała odpowiednią ekspozycję u ludzi przy zalecanej dawce terapeutycznej.
W porównaniu z ibuprofenem jako pojedynczą substancją czynną nie stwierdzono nieoczekiwanych zmian toksykologicznych ani istotnego zwiększenia toksyczności ze strony przewodu pokarmowego w przypadku skojarzenia ibuprofenu i kofeiny.

W badaniu farmakologicznym bezpieczeństwa u psów, w którym pojedyncze dawki skojarzenia ibuprofenu i kofeiny (50 mg/12,5 mg na kg mc.) porównywano z pojedynczymi składnikami, czyli ibuprofenem (50 mg/kg mc.) i kofeiną (12,5 mg/kg mc.), oraz z nośnikiem, i które obejmowało telemetryczną ocenę wpływu na układ krążenia, w tym wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca oraz elektrokardiogram (EKG), skojarzenie ibuprofenu i kofeiny nie budziło żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa przy ogólnoustrojowej ekspozycji na ibuprofen i kofeinę, która wyraźnie przekraczała odpowiednią ekspozycję u ludzi przy zalecanej dawce terapeutycznej. Nie było dowodów na istotną interakcję farmakodynamiczną między kofeiną a ibuprofenem.

Ocena ryzyka dla środowiska
Ibuprofen stwarza zagrożenie dla środowiska wodnego (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ksylitol (E 967)
Maltitol (E 965)
Glicerolu tripalmitynian

Sodu cytrynian dwuwodny
Kwas cytrynowy (E 330)
Magnezu cytrynian
Skrobia kukurydziana żelowana
Polisorbat 65
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sukraloza (E 955)
Aromat z czerwonej pomarańczy „ZS-F” [zawiera mannitol (E 421) i sorbitol (E 420)]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowania po 10 lub 12 saszetek z laminowanej folii aluminiowo-polietylenotereftalanowej (PET) (PET/Al/PE) lub laminowanej folii aluminiowo-papierowej (papier/Al/jonomer) zawierające 1,6 g granulatu powlekanego, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy stwarza 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

Hermes Pharma GmbH
Georg-Kalb-Str. 5
82049 Pullach i. Isartal
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO