

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Excedrin Duo, 500 mg + 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg paracetamolu i 200 mg ibuprofenu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana
Szara tabletki powlekana, owalna (o długości około 19,2 mm i szerokości 9,1 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Do krótkotrwałego, objawowego leczenia bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, związanego z migreną, bólami głowy, bólami pleców, bólami miesiączkowymi, bólem zęba, bólami reumatycznymi i bólami mięśni, bólem w zapaleniu stawów o nasileniu innym niż ciężkie, objawami przeziębienia i grypy, bólem gardła i gorączką.

Produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do łagodzenia bólu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego niż działanie ibuprofenu lub paracetamolu w monoterapii.

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony dla osób dorosłych, powyżej 18 roku życia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Wyłącznie do krótkotrwałego stosowania.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej skutecznej dawce, przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).
Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, bądź jeśli stosowanie produktu jest konieczne przez ponad 3 dni.

Dorośli:

Należy przyjmować jedną tabletkę do trzech razy na dobę. Należy zachować co najmniej sześciogodzinny odstęp między dawkami leku.

Jeżeli dawka w postaci jednej tabletki nie zapewnia kontroli objawów, można przyjmować maksymalnie dwie tabletki do trzech razy na dobę. Pojedyncza dawka dwóch tabletek przeznaczona jest wyłącznie dla pacjentów o masie ciała 60 kg i powyżej. Odstęp pomiędzy dawkami powinien wynosić co najmniej sześć godzin.

Maksymalna dawka dobową to sześć tabletek (3000 mg paracetamolu, 1200 mg ibuprofenu), której nie należy przekraczać w ciągu 24 godzin.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagana żadna szczególna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.4).

U osób w podeszłym wieku występuje zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich następstw działań niepożądanych. Jeżeli zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) uważa się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. Podczas leczenia NLPZ pacjenta należy regularnie monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia czynności nerek/wątroby

Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek/wątroby. Dawkę należy ustalać indywidualnie i utrzymywać na jak najniższym poziomie. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek/wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Ten produkt leczniczy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Pacjenci powinni przyjmować lek Excedrin Duo popijając szklanką wody.

Aby zminimalizować działania niepożądane, pacjenci powinni przyjmować lek Excedrin Duo podczas posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol (patrz punkt 4.5).
- Pacjenci z występującymi w przeszłości reakcjami nadwrażliwości (np. skurcz oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, astma, zapalenie błony śluzowej nosa lub pokrzywka), związanymi ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych NLPZ.
- Pacjenci z czynnym lub występującym w przeszłości nawracającym wrzodem trawiennym/krwawieniem z przewodu pokarmowego (co najmniej dwa osobne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Pacjenci, u których w przeszłości występowało krwawienie lub perforacja przewodu pokarmowego, w związku z wcześniejszym leczeniem NLPZ (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia krwi.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby, ciężką niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością serca (klasy IV wg NYHA) (patrz punkt 4.4).
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami z grupy NLPZ, w tym wybiórczymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2) oraz kwasem acetylosalicylowym w dawkach powyżej 75 mg na dobę (patrz punkt 4.5).
- Ostatni trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Paracetamol:

Ryzyko przedawkowania paracetamolu jest większe u pacjentów z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko opóźnionego, ciężkiego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. high anion gap metabolic acidosis), spowodowaną przez kwasicę piroglutaminową, u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. alkoholizm w fazie przewlekłej), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Ibuprofen:

Ryzyko działań niepożądanych można zminimalizować, stosując najniższą skuteczną dawkę produktu leczniczego przez najkrótszy czas konieczny do złagodzenia objawów (patrz punkt 4.2 oraz zagrożenia ze strony układu pokarmowego i układu krążenia poniżej) i przyjmując produkt leczniczy z jedzeniem (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku:

U osób w podeszłym wieku zwiększa się częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem NLPZ, szczególnie perforacji i krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2).

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują:

- Zaburzenia układu oddechowego:

Zgłaszano, że u pacjentów z występującą aktualnie lub w przeszłości astmą oskrzelową lub alergią, leki z grupy NLPZ wywoływały skurcz oskrzeli.

- Toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej:

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym (TRU) i mieszaną chorobą tkanki łącznej może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8).

- Zaburzenia układu krążenia i naczyń mózgowych

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i/lub zastoinową niewydolnością serca o nasileniu łagodnym do umiarkowanego w wywiadzie konieczna, jest odpowiednia obserwacja i udzielanie odpowiednich porad, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymywanie płynów, nadciśnienie tętnicze i obrzęki.

Dane z badań klinicznych wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w wysokich dawkach (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych incydentów zakrzepowych (np. zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Badania epidemiologiczne ogólnie nie wskazują, aby stosowanie ibuprofenu w niskiej dawce (np. ≤ 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększonym ryzykiem tętniczych incydentów zakrzepowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasy II–III wg NYHA), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i/lub chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować wyłącznie po starannym rozważeniu danego przypadku i należy unikać stosowania wysokich dawek (2400 mg/dobę). Należy starannie rozważyć rozpoczęcie długotrwałego leczenia u pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane jest stosowanie wysokich dawek ibuprofenu (2400 mg/dobę).

- Zaburzenia czynności układu krążenia, nerek i wątroby:

Podawanie leków z grupy NLPZ może powodować zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i wywołać niewydolność nerek. W grupie największego ryzyka wystąpienia takiej reakcji znajdują się pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności serca, zaburzeniami czynności wątroby, pacjenci przyjmujący leki moczopędne oraz pacjenci w podeszłym wieku. U tych pacjentów należy kontrolować czynność nerek. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których rozwinęła się ciężka niewydolność nerek (patrz punkt 4.3).

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów wykazujących objawy pogorszenia czynności wątroby. Leczenie należy przerwać u pacjentów, u których rozwinęła się ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.3).

- Wpływ na układ pokarmowy:

Leki z grupy NLPZ należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), ponieważ przebieg tych chorób może ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8).

W przypadku wszystkich NLPZ opisywano występowanie krwawienia z przewodu pokarmowego oraz owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego, mogących prowadzić do zgonu, które występowały w dowolnym momencie leczenia, w tym także bez objawów zwiastunowych lub ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji w obrębie przewodu pokarmowego jest większe w przypadku stosowania wyższych dawek NLPZ, u pacjentów z przebytą chorobą wrzodową, zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3), a także u pacjentów w podeszłym wieku. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać od najniższej dostępnej dawki. U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania niskich dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków potencjalnie zwiększających ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne podawanie leków o działaniu ochronnym (np. mizoprostolu lub inhibitorów pompy protonowej) (patrz niżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie, zwłaszcza pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy dotyczące jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowym okresie leczenia.

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

Jeśli u pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające ibuprofen wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie w przewodzie pokarmowym, leczenie należy przerwać.

- Wpływ na skórę i błony śluzowe:

- Ciężkie reakcje skórne

Ciężkie reakcje skórne (niektóre prowadzące do zgonu), w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, były bardzo rzadko zgłaszane w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Ryzyko takich reakcji wydaje się być największe w początkowym okresie leczenia; w większości przypadków pojawiały się one w pierwszym miesiącu leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (ang. *acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), związane ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Po wystąpieniu pierwszych objawów w postaci wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości, należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego.

- Zaburzenia płodności u kobiet:

Patrz punkt 4.6.

- Maskowanie objawów zakażenia

Produkt leczniczy Excedrin Duo może maskować objawy zakażenia, co może opóźniać rozpoczęcie właściwego leczenia i w rezultacie pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Excedrin Duo jest podawany z powodu gorączki lub bólu związanych

z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ten produkt leczniczy (ze względu na obecność paracetamolu/ibuprofenu) jest przeciwwskazany do jednoczesnego stosowania z:

- Innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol, ze względu na zwiększone ryzyko występowania ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).
- kwasem acetylosalicylowym w dawce powyżej 75 mg na dobę i innymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.3).

Ten produkt leczniczy, ze względu na zawartość paracetamolu, powinien być stosowany z ostrożnością w skojarzeniu z poniższymi produktami:

- cholestyramina: cholestyramina zmniejsza szybkość wchłaniania paracetamolu. Z tego względu, jeśli wymagane jest maksymalne działanie przeciwbólowe, cholestyraminy nie należy przyjmować w ciągu godziny od przyjęcia tego produktu leczniczego.
- metoklopramid i domperydon: metoklopramid i domperydon zwiększają wchłanianie paracetamolu. Nie trzeba jednak unikać jednoczesnego stosowania tych leków.
- warfaryna: długotrwałe, regularne stosowanie paracetamolu może zwiększać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny i innych kumaryn, czemu towarzyszy zwiększone ryzyko krwawienia; sporadyczne stosowanie nie wywołuje żadnego istotnego działania.
- flukloksacylina stosowana jednocześnie wiązała się z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową spowodowanej przez kwasinę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Ten produkt leczniczy ze względu na obecność ibuprofenu powinien być stosowany z ostrożnością w skojarzeniu z poniższymi produktami:

- kwas acetylosalicylowy (poniżej 75 mg na dobę): dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, jeśli są podawane jednocześnie. Chociaż nie ma pewności co do ekstrapolacji tych danych na sytuację kliniczną, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne stosowanie ibuprofenu nie powoduje żadnego klinicznie istotnego efektu (patrz punkt 5.1).
- leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, tj. warfaryny (patrz punkt 4.4).
- leki przeciwnadciśnieniowe (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II) oraz leki moczopędne: NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne stosowanie inhibitora ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II i leków, które hamują cyklooksygenazę, może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, w tym do ewentualnego wystąpienia ostrej niewydolności nerek, która zwykle jest odwracalna. Interakcje te powinny być brane pod uwagę u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitor COX-2 i inhibitory ACE lub antagoniści receptora angiotensyny II. W związku z tym należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu tych produktów leczniczych, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego i okresowo na dalszych etapach terapii. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko nefrotoksycznego działania NLPZ.
- leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

- glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, zmniejszać przesączanie kłębuszkowe (GFR) i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- cyklosporyna: zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.
- kortykosteroidy: zwiększone ryzyko owrzodzenia lub krwawienia w obrębie przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- lit: zmniejszona eliminacja litu.
- metotreksat: zmniejszona eliminacja metotreksatu.
- mifepryston: nie należy stosować leków z grupy NLPZ przez 8–12 dni po przyjęciu mifeprystonu, gdyż NLPZ mogą osłabiać jego działanie.
- antybiotyki z grupy chinolonów: dane z badań na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związane ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. Pacjenci przyjmujący NLPZ i chinolony mogą być narażeni na podwyższone ryzyko wystąpienia drgawek.
- takrolimus: możliwe zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z takrolimusem.
- zydowudyna: zwiększenie ryzyka toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego stosowania leków z grupy NLPZ z zydowudyną. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko krwawienia do stawów oraz powstawania krwiaków u pacjentów z hemofilią zakażonych HIV, którzy otrzymują jednoczesne leczenie zydowudyną i ibuprofenem.
- inne produkty zawierające ibuprofen – ryzyko przedawkowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u ludzi podczas ciąży. Ze względu na zawartość ibuprofenu stosowanie tego produktu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 5.3).

Paracetamol

Duża ilość danych dotyczących kobiet w ciąży nie wskazuje na ryzyko występowania wad rozwojowych ani toksycznego działania na płód/novorodka.

Badania epidemiologiczne dotyczące rozwoju układu nerwowego u dzieci, narażonych w życiu płodowym na paracetamol, dają niejednoznaczne wyniki. Jeśli jest to klinicznie konieczne, paracetamol można stosować w czasie ciąży, jednak należy go stosować w najniższej skutecznej dawce przez możliwie najkrótszy czas i jak najrzadziej.

Ibuprofen

Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i/lub rozwój zarodka/płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia, wad rozwojowych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn na wczesnym etapie ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu krążenia zwiększyło się z poniżej 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko rośnie 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 różnych wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia, u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek płodu. Może to wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto odnotowano przypadki zwężenia przewodu tętniczego w następstwie leczenia w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po odstawieniu leczenia. Dlatego ibuprofen nie powinien być stosowany podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, jeśli nie jest to konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu przez kobiety planujące zajście w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży dawka powinna być jak najmniejsza, a czas leczenia jak najkrótszy.

Należy rozważyć monitorowanie przedporodowe w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego po narażeniu na ibuprofen przez kilka dni po 20. tygodniu ciąży. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego ibuprofen należy odstawić.

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

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz wyżej),

a pod koniec ciąży mogą narazić matkę i noworodka na:

- ewentualne wydłużenie czasu krwawienia w wyniku przeciwapagregacyjnego działania nawet bardzo małych dawek produktu leczniczego,
- zahamowanie skurczów macicy, skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

Z tego względu stosowanie ibuprofenu w trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 5.3).

W związku z tym w miarę możliwości należy unikać stosowania produktu leczniczego Excedrin Duo w okresie pierwszych sześciu miesięcy ciąży i powinno to być przeciwwskazane w ostatnich trzech miesiącach ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Ibuprofen i jego metabolity mogą przenikać w bardzo małych ilościach (0,0008% dawki podanej matce) do mleka kobiecego. Nie są znane szkodliwe działania na niemowlęta.

Paracetamol przenika do mleka kobiecego, lecz nie w ilościach znaczących klinicznie. Dostępne opublikowane dane nie wskazują na występowanie przeciwwskazań do karmienia piersią.

W związku z tym nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią podczas krótkotrwałego leczenia tym produktem leczniczym w zalecanej dawce.

Płodność

Istnieją ograniczone dowody na to, że leki hamujące syntezę cyklooksygenazy/prostaglandyn mogą upośledzać płodność kobiet poprzez wpływ na owulację i nie są zalecane u kobiet starających się o zajście w ciążę. Jest to odwracalne po odstawieniu leczenia. U kobiet mających trudności z zajściem w ciążę lub będących w trakcie badań w kierunku niepłodności należy rozważyć odstawienie produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leków z grupy NLPZ mogą wystąpić takie działania niepożądane jak zawroty głowy, ospałość, zmęczenie i zaburzenia widzenia. W razie ich wystąpienia pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne z zastosowaniem tego produktu leczniczego nie wykazały żadnych działań niepożądanych innych niż obserwowane po zastosowaniu ibuprofenu lub paracetamolu w monoterapii.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które obserwowano w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii u pacjentów przyjmujących przez krótki i przez długi czas ibuprofen w monoterapii lub paracetamol w monoterapii.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ibuprofenu w monoterapii lub paracetamolu w monoterapii podano poniżej. Są one uszeregowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Kategorie częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo

rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie częstości występowania zdarzenia niepożądane są przedstawione w kolejności malejącego nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość z pokrzywką i świądem ²
	Bardzo rzadko	Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Objawy mogą obejmować: obrzęk twarzy, języka i gardła, duszność, tachykardię, niedociśnienie (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs) ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową ¹⁰
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Dezorientacja, depresja i omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Bóle i zawroty głowy
	Bardzo rzadko	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ³ , parestezje, zapalenie nerwu wzrokowego i senność
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Niewydolność serca i obrzęki ⁴
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze ⁴
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	Nadreaktywność układu oddechowego, w tym astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność ²
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, wymioty, biegunka, nudności, niestrawność i dyskomfort w jamie brzusznej ⁵
	Niezbyt często	Wrzód trawienny, perforacja przewodu pokarmowego lub krwotok z przewodu pokarmowego, smoliste stolce, krwawe wymioty ⁶ , owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrzenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna ⁷ , zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie trzustki, wzdęcia i zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zaburzenia czynności wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka ⁸
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierne pocenie
	Niezbyt często	Różne wysypki skórne ²
	Bardzo rzadko	Reakcje pęcherzowe, w tym zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy i toksyczna nekroliza naskórka ² . Złuszczające dermatozy, plamica
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (zespół DRESS) Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)

		Reakcje nadwrażliwości na światło
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnej postaci, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek ⁹
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie i złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy oraz nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby w związku ze stosowaniem paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi.
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy zasadowej we krwi, fosfokinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie liczby płytek krwi.

Opis wybranych działań niepożądanych

¹Przykłady obejmują: agranulocytozę, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczną, niedokrwistość hemolityczną, leukopenię, neutropenię, pancytopenię i małopłytkowość.

Pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, nasilone wyczerpanie, niewyjaśnione krwawienia i powstawanie zasinień oraz krwawienie z nosa.

²Zgłaszano reakcje nadwrażliwości. Mogą one obejmować (a) nieswoiste reakcje alergiczne i reakcje anafilaktyczne, (b) nadaktywność dróg oddechowych, np. astma, nasilenie astmy, skurcz oskrzeli lub duszność lub (c) różnego rodzaju reakcje skórne, w tym różne rodzaje wysypki, świąd, pokrzywka, plamica, obrzęk naczynioruchowy i rzadziej dermatozy złuszczone i pęcherzowe (w tym toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

³Patomechanizm polekowego jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych nie został w pełni poznany. Dostępne dane dotyczące jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego ze stosowaniem NLPZ wskazują jednak na reakcję nadwrażliwości (z powodu czasowego związku z przyjmowaniem produktu leczniczego i zniknięcia objawów po odstawieniu leku). Co istotne, podczas leczenia ibuprofenem obserwowano pojedyncze przypadki jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi (takimi jak toczeń rumieniowaty układowy i mieszana choroba tkanki łącznej), którym towarzyszyły takie objawy, jak: sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka lub dezorientacja (patrz punkt 4.4).

⁴Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w wysokiej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

⁵Najczęściej obserwowane działania niepożądane mają charakter zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

⁶Czasami zakończone zgonem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

⁷Patrz punkt 4.4.

⁸Po przedawkowaniu paracetamol może spowodować ostrą niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).

⁹Zwłaszcza w przypadku długotrwałego stosowania, związana ze zwiększonym stężeniem mocznika w surowicy i obrzękiem.

Obejmuje także martwicę brodawek nerkowych.

¹⁰ Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową: U pacjentów z czynnikami ryzyka, u których stosowano paracetamol (patrz punkt 4.4), obserwowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową. Kwasica piroglutaminowa może wystąpić w wyniku niskiego stężenia glutationu u tych 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

Paracetamol

U osób dorosłych, które przyjmą 10 g paracetamolu (co odpowiada 20 tabletkom) lub więcej, możliwe jest uszkodzenie wątroby. Przyjęcie 5 g paracetamolu (co odpowiada 10 tabletkom) lub więcej może prowadzić do uszkodzenia wątroby, jeśli u pacjenta występuje przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka:

- długotrwałe leczenie z zastosowaniem karbamazepiny, fenobarbitalu, fenytoiny, prymidonu, ryfampicyny, ziela dziurawca lub innych leków indukujących enzymy wątrobowe;
- regularne nadużywanie alkoholu;
- prawdopodobny niedobór glutationu, np. w zaburzeniach odżywiania, mukowiscydozie, zakażeniu HIV, stanach wyłodzenia lub wyniszczenia.

Objawy

Objawy przedawkowania paracetamolu występujące w ciągu pierwszych 24 godzin obejmują błądź, nudności, wymioty, jądłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może się ujawnić po upływie 12 do 48 godzin od przyjęcia leku, kiedy pojawią się nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu niewydolność wątroby może powodować encefalopatię, krwotoki, hipoglikemię, obrzęk mózgu i zgon. Możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą cewek nerkowych, objawiającej się bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem, nawet w przypadku niewystępowania ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca i zapalenia trzustki.

Postępowanie

Postępowanie przy przedawkowaniu paracetamolu wymaga natychmiastowego leczenia. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjenci powinni w trybie pilnym zgłosić się do szpitala w celu uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej. Objawy mogą być ograniczone do nudności lub wymiotów i mogą nie odzwierciedlać ciężkości przedawkowania lub ryzyka uszkodzenia narządów. Postępowanie powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi leczenia.

Jeżeli przedawkowanie miało miejsce w ciągu ostatniej godziny, należy rozważyć podanie węgla aktywowanego. Stężenie paracetamolu w osoczu należy oznaczać co najmniej 4 godziny po przedawkowaniu (wcześniejsze stężenia nie są miarodajne).

Do 24 godzin po spożyciu paracetamolu można zastosować leczenie N-acetylocysteiną, jednak maksymalne działanie ochronne uzyskuje się w okresie do 8 godzin po przedawkowaniu. Po tym czasie skuteczność tej odtrutki gwałtownie spada.

W razie potrzeby pacjentowi należy podać N-acetylocysteinę dożylnie zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeżeli nie występują wymioty, odpowiednią alternatywą w przypadku miejsc oddalonych od szpitala może być doustne podanie metioniny.

Postępowanie w przypadku pacjentów z objawami ciężkiej niewydolności wątroby, występującymi po czasie dłuższym niż 24 godziny od przedawkowania, powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi.

Ibuprofen

U dzieci przyjęcie dawki powyżej 400 mg/kg mc. ibuprofenu może wywołać objawy przedawkowania. U dorosłych zależność efektu od dawki jest mniej wyraźna.

Okres półtrwania ibuprofenu po przedawkowaniu wynosi 1,5 do 3 godzin.

Objawy

U większości pacjentów po przyjęciu znaczących klinicznie dawek NLPZ mogą wystąpić jedynie nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Ponadto mogą wystąpić szumy uszne, ból głowy i krwawienie z przewodu pokarmowego. W cięższym zatruciu obserwowany jest toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, objawiający się ospałością, a niekiedy pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie u pacjentów występują drgawki. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna oraz wydłużenie czasu protrombinowego/INR, co prawdopodobnie wynika z wpływu na aktywność krążących czynników krzepnięcia krwi. W przypadku jednoczesnego odwodnienia może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby. U osób z astmą oskrzelową możliwe jest zaostrzenie objawów.

Długotrwałe stosowanie dawek wyższych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować nerkową kwasicę kanalikową i hipokaliemię.

Postępowanie

Należy prowadzić leczenie objawowe i podtrzymujące, obejmujące utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz monitorowanie czynności serca i podstawowych parametrów życiowych do czasu ich ustabilizowania. Jeśli od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki ibuprofenu nie upłynęła 1 godzina, należy rozważyć podanie doustne węgla aktywowanego. W przypadku występowania częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. Pacjentom z astmą należy podać leki rozszerzające oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki przeciwbólowe; Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe; paracetamol, produkty złożone bez psycholeptyków;
Kod ATC: N02BE51.

Działanie farmakologiczne ibuprofenu i paracetamolu różni się pod względem miejsca oraz mechanizmu działania. Te uzupełniające się mechanizmy działania wykazują efekt synergiczny, co skutkuje uzyskaniem większego efektu przeciwbólowego i przeciwgorączkowego niż w przypadku stosowania każdej z substancji czynnych osobno.

Ibuprofen jest lekiem z grupy NLPZ, którego skuteczność w wyniku hamowania syntezy prostaglandyn została wykazana w badaniach na konwencjonalnych zwierzęcych eksperymentalnych modelach stanu zapalnego. Prostaglandyny uwrażliwiają zakończenia nocyceptywnych nerwów czuciowych na przekazniki takie jak bradykinina. Ibuprofen wywołuje więc działanie przeciwbólowe przez obwodowe hamowanie izoenzymu cyklooksygenazy-2 (COX-2), a w konsekwencji zmniejszanie wrażliwości zakończeń nerwów nocyceptywnych. Ponadto wykazano, że ibuprofen hamuje indukowaną migrację leukocytów do miejsc objętych stanem zapalnym. Ibuprofen wykazuje istotne działanie w obrębie rdzenia kręgowego, częściowo wynikające z hamowania aktywności COX.

Działanie przeciwgorączkowe ibuprofenu wynika z ośrodkowego hamowania prostaglandyn w podwzgórzu. Ibuprofen hamuje w sposób odwracalny agregację płytek krwi. U ludzi ibuprofen zmniejsza ból, obrzęk i gorączkę związane ze stanem zapalnym.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować wpływ niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, gdy te dwa leki są stosowane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczych dawek 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego w postaci preparatu o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg) lub 30 minut po jej podaniu wystąpiło osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek krwi. Chociaż istnieją wątpliwości co do ekstrapolacji tych danych na warunki kliniczne, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszać działanie kardioprotekcyjne niskich dawek kwasu acetylosalicylowego. Nie uważa się za prawdopodobne wystąpienia żadnego klinicznie istotnego efektu w przypadku sporadycznego stosowania ibuprofenu (patrz punkt 4.5).

Dokładny mechanizm działania paracetamolu nadal nie został całkowicie wyjaśniony, jednak istnieją znaczące dowody na poparcie hipotezy o ośrodkowym działaniu przeciwbólowym. Różne badania biochemiczne wskazują na hamowanie aktywności ośrodkowej cyklooksygenazy-2 (COX-2). Paracetamol może również pobudzać aktywność zstępujących szlaków 5-hydroksytryptaminy (serotoniny), które hamują przekazywanie sygnałów nocycetywnych w rdzeniu kręgowym. Dowody wskazują, że paracetamol jest bardzo słabym inhibitorem obwodowych izoenzymów COX-1 i 2.

Skuteczność kliniczną ibuprofenu i paracetamolu wykazano w przypadku bólu związanego z bólem głowy, bólem zęba i bolesnym miesiączkowaniem oraz gorączką. Ponadto skuteczność wykazano u pacjentów z bólem i gorączką związanymi z przeziębieniem i grypą oraz w modelach bólu takich jak ból gardła, ból mięśni lub uraz tkanek miękkich i ból pleców.

Ten produkt leczniczy jest szczególnie odpowiedni do łagodzenia bólu wymagającego silniejszego działania przeciwbólowego niż działanie ibuprofenu w dawce 400 mg lub paracetamolu w dawce 1000 mg w monoterapii i szybszego złagodzenia bólu niż po podaniu ibuprofenu.

Podsumowanie danych klinicznych dotyczących skojarzenia leków

Randomizowane badania prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną przyjmującą placebo oceniły to skojarzenie leków w modelu bólu ostrego w pooperacyjnym bólu zęba. Badania wykazały, że:

- Ten produkt leczniczy łagodzi ból skuteczniej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofen w dawce 400 mg ($p < 0,05$), co jest klinicznie i statystycznie istotne.
- Produkt ten zaczyna działać szybko, a „potwierdzone odczuwalne złagodzenie bólu” uzyskuje się po upływie czasu, którego mediana wynosi 18,3 minuty. Początek działania był istotnie szybszy niż w przypadku ibuprofenu w dawce 400 mg (23,8 minuty, $p = 0,0015$). „Znaczące złagodzenie bólu” dla tego produktu osiągnęto po upływie czasu, którego mediana wyniosła 44,6 minuty, czyli istotnie szybciej niż w przypadku ibuprofenu w dawce 400 mg (70,5 minuty, $p < 0,0001$). Czas trwania działania przeciwbólowego był istotnie dłuższy po podaniu tego produktu (9,1 godziny) niż po podaniu paracetamolu w dawce 500 mg (4 godziny) lub 1000 mg (5 godzin).
- Ogólna ocena badanego leku dokonana przez uczestników badania wykazała duży poziom zadowolenia, przy czym 93,2% uczestników oceniło produkt jako „dobry”, „bardzo dobry” lub „doskonały” w łagodzeniu bólu. Złożony produkt leczniczy działał istotnie lepiej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,0001$).

Randomizowane badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną oceniło ten produkt w leczeniu przewlekłego bólu kolana. Badanie wykazało, że:

- Produkt ten zapewnia skuteczniejsze złagodzenie bólu niż paracetamol w dawce 1000 mg przy krótkotrwałym stosowaniu ($p < 0,01$) i podczas długotrwałego stosowania ($p < 0,01$).
- Ogólna ocena produktu dokonana przez uczestników badania wykazała duży poziom zadowolenia, przy czym 60,2% uczestników oceniło produkt jako „dobry” lub „doskonały” w długotrwałym leczeniu bólu kolana. Produkt ten działał istotnie lepiej niż paracetamol w dawce 1000 mg ($p < 0,001$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Ibuprofen

Absorption

Ibuprofen dobrze się wchłania z przewodu pokarmowego. Po przyjęciu tego produktu leczniczego na pusty żołądek obecność ibuprofenu w osoczu wykrywa się po 5 minutach, a maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się w ciągu 1 do 2 godzin. Po przyjęciu produktu leczniczego z posiłkiem maksymalne wartości stężenia ibuprofenu w osoczu były mniejsze i osiągane średnio (mediana) o 25 minut później, jednak ogólny stopień wchłaniania był podobny.

Dystrybucja

Ibuprofen w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza. Ibuprofen przenika do płynu stawowego. W ograniczonych badaniach ibuprofen przenika do mleka matki w bardzo małych stężeniach.

Biotransformacja

Ibuprofen jest metabolizowany w wątrobie do dwóch głównych metabolitów, wydalanych przez nerki w postaci wolnej lub sprzężonej, razem z pomijalną ilością niezmienionego ibuprofenu.

Wydalanie

Wydalanie przez nerki jest szybkie i całkowite. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 2 godzin.

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

Paracetamol

Absorbcja

Paracetamol łatwo wchłania się z przewodu pokarmowego. Po przyjęciu tego produktu leczniczego na pusty żołądek obecność paracetamolu w osoczu wykrywa się po 5 minutach, a maksymalne stężenie w osoczu obserwuje się w ciągu 0,5–0,67 godziny. Po przyjęciu produktu leczniczego z posiłkiem maksymalne wartości stężenia paracetamolu w osoczu były mniejsze i osiągane średnio (mediana) o 55 minut później, jednak ogólny stopień wchłaniania był podobny.

Dystrybucja

Przy zwykłych stężeniach terapeutycznych wiązanie z białkami osocza jest nieistotne, chociaż jest to zależne od dawki.

Biotransformacja

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie.

Mniej ważny hydroksylowany metabolit, wytwarzany zwykle w bardzo małych ilościach w wątrobie przy udziale oksydaz o mieszanej funkcji i neutralizowany przez sprzężanie z glutationem w wątrobie, może się kumulować w przypadku przedawkowania paracetamolu i powodować uszkodzenie wątroby.

Eliminacja

Paracetamol jest wydalany z moczem głównie w postaci koniugatów glukuronidowych i siarczanowych, z czego około 10% w postaci koniugatów glutationu. Mniej niż 5% jest wydalane w postaci niezmienionego paracetamolu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3 godziny.

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

Dostępność biologiczna i profile farmakokinetyczne ibuprofenu i paracetamolu przyjmowanych w tym produkcie leczniczym nie zmieniają się po przyjęciu w skojarzeniu w dawce pojedynczej i w dawkach wielokrotnych.

Ten produkt leczniczy został opracowany z wykorzystaniem technologii, która pozwala na jednoczesne uwolnienie ibuprofenu i paracetamolu tak, aby uzyskać skojarzone działanie obu substancji czynnych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa toksykologicznego ibuprofenu i paracetamolu potwierdzono w badaniach na zwierzętach oraz na podstawie szerokich doświadczeń klinicznych u ludzi. Nie są dostępne konwencjonalne badania wykorzystujące obecnie przyjęte standardy oceny toksyczności reprodukcyjnej i rozwojowej. Oprócz informacji przedstawionych już w tej Charakterystyce produktu leczniczego nie ma żadnych nowych danych przedklinicznych, które miałyby istotne znaczenie dla lekarza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kwas stearynowy
Magnezu stearynian

Otoczka:

Kopolimer szczepiony makroglu i alkoholu poliwinylowego
Talk
Barwnik perłowy na bazie miki
Glicerolu monokaprylokapronian
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Excedrin Duo, tabletki powlekane 500 mg/200 mg są pakowane w blistry z folii PVC/PVdC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 10, 20 tabletek powlekanych lub butelka HDPE z wieczkiem z LDPE zabezpieczającym przed dostępem dzieci, zawierającą 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego.

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Haleon Poland Sp. z o.o.
ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

28285

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 maja 2024

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.02.2025 r.