

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Metafenex 500 mg/200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg paracetamola (*paracetamolum*) un 200 mg ibuprofēna (*ibuprofenum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Pelēkas apvalkotās tabletes, ovālas (aptuveni 19,2 mm garas un 9,1 mm platas).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Īslaicīgai simptomātiskai vieglu un vidēji stipru ar migrēnu saistītu sāpju, galvassāpju, muguras sāpju, menstruālo sāpju, zobu sāpju, reimatisko un muskuļu sāpju, nebūtiska artrīta izraisītu sāpju, saaukstēšanās un gripas simptomu, rīkles iekaisuma un drudža ārstēšanai.

Šīs zāles ir īpaši piemērotas tādu sāpju mazināšanai, kuru gadījumā nepieciešama stiprāka analgēzija par to, kādu spēj nodrošināt atsevišķi lietots ibuprofēns vai paracetamols.

Šīs zāles ir paredzētas pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Tikai īslaicīgai lietošanai.

Jālieto mazākā efektīvā deva īsāko laiku, kāds nepieciešams simptomu atvieglošanai un nevēlamo blakusparādību mazināšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja simptomi saglabājas vai pastiprinās, vai zāles jālieto ilgāk nekā 3 dienas, pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Pieaugušajiem

Jālieto viena tablete līdz trim reizēm dienā. Devas jālieto ar vismaz 6 stundu starplaiku.

Ja viena tablete nenodrošina simptomu kontroli, var lietot ne vairāk kā divas tabletes līdz trim reizēm dienā. Viena divu tablešu deva ir paredzēta tikai pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 60 kg. Starp devām nepieciešams vismaz sešu stundu starplaiks.

Maksimālā dienas deva ir sešas tabletes (3000 mg paracetamola un 1200 mg ibuprofēna), un šo devu nedrīkst pārsniegt nevienā 24 stundu periodā.

Gados vecāki cilvēki

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts nevēlamo blakusparādību smagu seku risks. Ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešams NPL, jālieto mazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laiku. Regulāri jākontrolē, vai pacientam NPL lietošanas laikā nerodas kuņģa-zarnu trakta asiņošana.

Nieru/aknu darbības traucējumi

Pacienti ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru/aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Deva jāvērtē individuāli, un tai jābūt pēc iespējas mazākai. Pacienti ar smagiem nieru/aknu darbības traucējumiem šīs zāles ir kontraindicētas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Šīs zāles nav paredzētas lietot bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Pacienti Metafenex jālieto, uzdzerot glāzi ūdens.

Lai maksimāli vājinātu blakusparādības, pacientiem Metafenex jālieto kopā ar ēdienu.

4.3. Kontraindikācijas

- Paaugstināta jutība pret pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Lietošana vienlaicīgi ar citām paracetamolu saturošām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Pacienti, kuriem anamnēzē ir paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, bronhu spazmas, angioedēma, astma, rinīts vai nātrene) saistībā ar acetilsalicilskābes vai citu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanu.
- Pacienti, kuriem ir aktīva vai iepriekš bijusi recidivējoša peptiska čūla/asiņošana (divas vai vairāk atsevišķas pierādītas čūlas vai asiņošanas epizodes).
- Pacienti, kam anamnēzē ir ar NPL lietošanu saistīta kuņģa un zarnu trakta asiņošana vai perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti ar asinsreces traucējumiem.
- Pacienti ar smagu aknu mazspēju, smagu nieru mazspēju vai smagu sirds mazspēju (IV funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Lietošana vienlaicīgi ar citiem NPL saturošām zālēm, tai skaitā ar specifiskiem ciklooksigenāzes-2 (COX-2) inhibitoriem un par 75 mg dienā lielākām acetilsalicilskābes devām (skatīt 4.5. apakšpunktu).
- Grūtniecības pēdējais trimestris (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paracetamols

Paracetamola pārdozēšanas risks ir augstāks pacientiem, kuriem ir alkohola izraisīta aknu slimība bez cirozes. Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības, pat tad, ja pacients jūtas labi, jo ir vēlīna nopietna aknu bojājuma risks (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo ir paaugstināts metabolās acidozes ar lielu anjonu starpību (*High Anion Gap Metabolic Acidosis - HAGMA*) risks, īpaši pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, sepsi, nepietiekamu uzturu un citiem glutaciona deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Ibuprofēns

Nevēlamās blakusparādības iespējams mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu pēc iespējas īsāku laiku, kāds nepieciešams simptomu kontroles nodrošināšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu un tālāk informāciju par risku kuņģa un zarnu traktam un sirds un asinsvadu sistēmai), un pacientiem, kuri zāles lieto kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem biežāk ir NPL nevēlamās blakusparādības, īpaši kuņģa un zarnu trakta asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Piesardzība jāievēro pacientiem ar noteiktām slimībām:

- Ar elpošanu saistīti traucējumi
Ziņots, ka pacientiem, kuriem pašlaik vai anamnēzē ir bronhiālā astma vai alerģiska slimība, NPL veicina bronhu spazmas.
- Sistēmiska sarkanā vilkēde (SLE) un jaukta saistaudu slimība
Pacientiem ar SLE un jauktu saistaudu slimību var būt paaugstināts aseptiska meningīta risks (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Kardiovaskulāra un cerebrovaskulāra ietekme
Pacientiem, kuriem anamnēzē ir hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, jāveic atbilstoša uzraudzība un jāsniedz medicīniska konsultācija, jo saistībā ar NPL terapiju ir ziņots par šķidruma aizturi, hipertensiju un tūsku.

Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielā devā (2400 mg dienā), var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Kopumā epidemioloģiskie pētījumi neliecina, ka maza ibuprofēna deva (piemēram, ≤1200 mg dienā) būtu saistīta ar paaugstinātu arteriālu trombožu risku.

Pacientus, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, sastrēguma sirds mazspēja (II-III funkcionālā klase pēc NYHA klasifikācijas), diagnosticēta sirds išēmiskā slimība, perifēro artēriju slimība un/vai cerebrovaskulāra slimība, ar ibuprofēnu drīkst ārstēt tikai pēc rūpīgas situācijas izvērtēšanas, un jāizvairās no lielu (2400 mg dienā) devu lietošanas. Pirms ilgstošas ārstēšanas uzsākšanas pacientiem ar kardiovaskulāru traucējumu riska faktoriem (piemēram, hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu), īpaši tad, ja nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg dienā), situācija rūpīgi jāizvērtē.

- Sirds, asinsvadu, nieru un aknu darbības traucējumi
NPL lietošana var izraisīt no devas atkarīgu prostatglandīnu veidošanās samazināšanos un veicināt nieru mazspēju. Šīs reakcijas risks visaugstākais ir pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, sirdsdarbības traucējumiem, aknu darbības traucējumiem, kā arī tiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus, un gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem jākontrolē nieru darbība. Pacientu, kuriem attīstās smaga nieru mazspēja, ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pacientiem, kuriem ir novērojamas aknu darbības pasliktināšanās pazīmes, ieteicams samazināt devu.
Pacientu, kuriem attīstās smaga aknu mazspēja, ārstēšana ar šīm zālēm jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).
- Ietekme uz kuņģa un zarnu traktu
NPL piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa un zarnu trakta slimība (čūlainais kolīts, Krona slimība), jo šie traucējumi var pastiprināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojot visus NPL, kādā brīdī ārstēšanas laikā ir ziņots par kuņģa un zarnu trakta (KZT) asiņošanu, čūlām un perforāciju, kas var būt letāla, ar brīdinošiem simptomiem vai bez tiem vai ar smagiem kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumiem anamnēzē.

KZT asiņošanas, čūlu vai perforācijas risks ir augstāks, ja tiek lietotas lielākas NPL devas, pacientiem, kuriem anamnēzē ir čūla, īpaši komplikēta ar asiņošanu vai perforāciju (skatīt 4.3. apakšpunktu), un gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem ārstēšana jā sāk ar mazāko pieejamo devu. Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaicīgi jālieto maza acetilsalicilskābes deva vai citas zāles, kas var paaugstināt gastrointestinālo risku, jāapsver kombinēta terapija ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) (skatīt turpmāk un 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir toksiska ietekme uz KZT, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, jāziņo par visiem neparastiem ar vēderu saistītiem simptomiem (īpaši par KZT asiņošanu), sevišķi tad, ja tie rodas terapijas sākumposmā.

Piesardzību ieteicams ievērot pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas var paaugstināt čūlu vai asiņošanas risku, piemēram, iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, antikoagulantus, piemēram, varfarīnu, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai tādus antiagregantus kā acetilsalicilskābe (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kad pacientiem, kuri saņem ibuprofēnu saturošas zāles, rodas KZT asiņošana vai čūlas, šo zāļu lietošana jāpārtrauc.

- Dermatoloģiskā ietekme

Smagas ādas reakcijas

Ļoti reti saistībā ar NPL lietošanu ziņots par nopietnām ādas reakcijām, dažas no kurām bijušas letālas, tai skaitā ekzfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem šo reakciju risks visaugstākais ir terapijas sākumā, vairumā gadījumu reakcija sākas pirmajā terapijas mēnesī. Ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP) kā atbildes reakciju uz ibuprofēnu saturošām zālēm. Šo zāļu lietošana jāpārtrauc, tiklīdz parādās izsitumi uz ādas, gļotādas bojājumi vai kāda cita paaugstinātas jutības pazīme.

- Fertilitātes traucējumi sievietēm

Skatīt 4.6. apakšpunktu.

- Infekciju simptomu maskēšana

Metafenex var maskēt infekcijas simptomus, kā rezultātā novēloti var tikt sākta atbilstoša ārstēšana, un līdz ar to var pasliktināties infekcijas iznākums. Tas novērots bakteriālas sadzīvē iegūtas pneimonijas un vējbaku bakteriālu komplikāciju gadījumā. Ja Metafenex tiek lietots drudža vai sāpju atvieglošanai saistībā ar infekciju, ieteicams kontrolēt infekciju. Ārpus slimnīcas, ja simptomi saglabājas vai pastiprinās, pacientam jākonsultējas ar ārstu.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šīs zāles satur paracetamolu un ibuprofēnu, tādēļ tās ir kontraindicētas kombinācijā ar

- citām paracetamolu saturošām zālēm – paaugstināts nopietnu nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.3. apakšpunktu);
- acetilsalicilskābi, ja tās dienas deva ir lielāka par 75 mg, un citiem NPL, tostarp selektīvajiem ciklooksigenāzes-2 inhibitoriem, jo šo zāļu lietošana var palielināt nevēlamo blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Paracetamola klātbūtnes dēļ šīs zāles piesardzīgi jālieto kombinācijā ar šādām zālēm:

- kolestiramīns. Kolestiramīns samazina paracetamola uzsūkšanās ātrumu. Tādēļ, ja nepieciešama maksimāla analģēzija, vienu stundu nedrīkst lietot kolestiramīnu;
- metoklopramīds un domperidons. Metoklopramīds un domperidons palielina paracetamola uzsūkšanos. Taču no vienlaicīgas lietošanas nav jāizvairās;
- varfarīns. Ilgstoša regulāra paracetamola lietošana var pastiprināt varfarīna un citu kumarīnu antikogulējošo iedarbību, tādējādi paaugstinot asiņošanas risku; dažkārt lietotas devas nerada būtisku ietekmi;
- jāievēro piesardzība, lietojot paracetamolu vienlaicīgi ar flukloksacilīnu, jo vienlaicīga šo zāļu lietošana ir saistīta ar metabolo acidozi ar lielu anjonu starpību, īpaši pacientiem ar riska faktoriem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ibuprofēna klātbūtnes dēļ šīs zāles piesardzīgi jālieto kombinācijā ar šādām zālēm:

- acetilsalicilskābe (dienas deva ir mazāka par 75 mg): eksperimentos iegūtie dati liecina, ka ibuprofēns var konkurējoši nomākt mazu devu acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tos lieto vienlaicīgi. Lai gan pastāv neskaidrības par šo datu ekstrapolāciju uz klīnisko situāciju, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra un ilgstoša ibuprofēna lietošana var vājināt mazu devu acetilsalicilskābes kardioprotektīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka ibuprofēna neregulāras lietošanas gadījumā klīniski nozīmīga ietekme ir maz ticama (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- antikoagulanti: NPL var pastiprināt antikoagulantu, t. i., varfarīna, iedarbību (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- antihipertensīvie (AKE inhibitori un angiotensīna II antagonisti) un diurētiskie līdzekļi: NPL var pavājināt šo zāļu iedarbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem) AKE inhibitora vai angiotensīna II antagonista un ciklooksigenāzi inhibējošo līdzekļu vienlaicīga lietošana var izraisīt turpmāku nieru darbības pasliktināšanos, tai skaitā var izraisīt akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska. Šīs mijiedarbības jāņem vērā pacientiem, kuri koksību lieto vienlaicīgi ar AKE inhibitoriem vai angiotensīna II antagonistiem. Tādēļ šī kombinācija jālieto piesardzīgi, īpaši gados vecākiem cilvēkiem. Pacientiem jānodrošina atbilstoša hidratācija un jāapsver nieru darbības uzraudzība pēc vienlaicīgas terapijas uzsākšanas un periodiski pēc tam. Diurētiskie līdzekļi var paaugstināt NPL nefrotoksicitātes risku;
- antiagreganti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI): paaugstināts kuņģa un zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- sirds glikozīdi: NPL var pastiprināt sirds mazspēju, samazināt GFĀ un paaugstināt glikozīdu līmeni plazmā;
- ciklosporīns: paaugstināts nefrotoksicitātes risks;
- kortikosteroīdi: paaugstināts kuņģa un zarnu trakta čūlu vai asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- litijs: samazināta litija eliminācija;
- metotreksāts: samazināta metotreksāta eliminācija;
- mifepristons: NPL nedrīkst lietot 8-12 dienas pēc mifepristona lietošanas, jo NPL var mazināt mifepristona efektivitāti;
- hinolonu grupas antibiotikas: dzīvniekiem iegūtie dati liecina, ka NPL var paaugstināt hinolonu grupas antibiotiku radīto krampju risku. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolonus, var būt paaugstināts krampju risks;
- takrolīms: lietojot NPL vienlaicīgi ar takrolīmu, var būt paaugstināts nefrotoksicitātes risks;
- zidovudīns: paaugstināts hematoloģiskās toksicitātes risks, ja NPL lieto vienlaicīgi ar zidovudīnu. Ir pierādījumi par paaugstinātu hemartrožu un hematomu risku ar HIV inficētiem (+) hemofilijas slimniekiem, kuri vienlaicīgi tiek ārstēti ar zidovudīnu un ibuprofēnu.
- citi ibuprofēnu saturoši produkti – pārdozēšanas risks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pieredzes par šo zāļu lietošanu grūtniecēm nav. Ibuprofēna klātbūtnes dēļ šīs zāles ir kontraindicētas grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Paracetamols

Plaši dati par grūtniecēm neliecina par anomālijas veicinošu iedarbību, fetotoksicitāti vai toksicitāti jaundzimušajiem.

Epidemioloģisko pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kuri *in utero* bijuši pakļauti paracetamola iedarbībai, ir nepārliecinoši. Ja ir klīniska nepieciešamība, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, tomēr tas jālieto mazākajā efektīvajā devā pēc iespējas īsāku laiku un pēc iespējas retāk.

Ibuprofēns

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģiskajos pētījumos iegūtie dati liecina par paaugstinātu aborta, sirds anomāliju un gastrošizes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanas grūtniecības agrīnā periodā.

Kardiovaskulāru anomāliju absolūtais risks paaugstinājās no mazāk par 1 % līdz aptuveni 1,5 %. Uzskata, ka risks paaugstinās līdz ar devu un terapijas ilgumu. Pierādīts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošana biežāk izraisa augļa zaudēšanu pirms un pēc implantācijas un embrija-augļa bojāeju. Turklāt dzīvniekiem, kuriem prostaglandīnu sintēzes inhibitors lietots organoģenēzes periodā, ziņots par dažādu anomāliju, tai skaitā kardiovaskulāru anomāliju palielinātu sastopamību.

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, ibuprofēna lietošana var izraisīt oligohidramniju, kas rodas augļa nieru darbības traucējumu rezultātā.

Tas var rasties neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas un parasti ir atgriezenisks pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, no kuriem lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī ibuprofēns būtu jālieto tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams.

Ja ibuprofēnu lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai kura ir pirmajā vai otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt iespējami mazākajai un ārstēšanas periodam - iespējami īsākam.

Lietojot ibuprofēnu vairākas dienas sākot no 20. gestācijas nedēļas, ir jāapsver pirmsdzemdību uzraudzība attiecībā uz oligohidramniju un *ductus arteriosus* sašaurināšanos. Ibuprofēna lietošana jāpārtrauc, ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu inhibitori var izraisīt auglim:

- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēgšanos un plaušu hipertensiju),
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš), kas var progresēt līdz nieru mazspējai, un tādējādi samazināt amnija šķidrums daudzumu,

mātei un auglim grūtniecības beigās:

- pagarināt asins tecēšanas laiku (antiagregācijas efekts, kas var rasties pat pie ļoti mazām devām),
- nomākt dzemdes kontrakcijas, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to ibuprofēna lietošana ir kontrindicēta grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Tādēļ, ja iespējams, pirmajos sešos grūtniecības mēnešos jāizvairās no Metafenex lietošanas, un tas ir kontrindicēts pēdējos trīs grūtniecības mēnešos (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ibuprofēns un tā metabolīti ļoti nelielā daudzumā (0,0008 % no mātei lietotās devas) var izdalīties mātes pienā. Nelabvēlīga ietekme uz zīdaiņiem nav zināma.

Paracetamols izdalās mātes pienā, bet ne klīniski nozīmīgā daudzumā. Pieejamie publicētie dati liecina, ka barošana ar krūti nav kontrindikācija šo zāļu lietošanai.

Tādēļ, veicot ārstēšanu ar šīm zālēm ieteicamā devā, barošana ar krūti nav jāpārtrauc.

Fertilitāte

Ir ierobežoti dati, kas liecina par to, ka zāles, kas inhibē ciklooksigenāzes un/vai prostaglandīnu sintēzi, ietekmējot ovulāciju, var mazināt sievietes fertilitāti, tādēļ tās nav ieteicamas sievietēm, kas mēģina ieņemt bērnu. Pēc šo zāļu lietošanas pārtraukšanas parādība ir atgriezeniska. Attiecībā uz sievietēm, kam ir grūti ieņemt bērnu vai kas tiek izmeklētas attiecībā uz neauglību, jāapsver nepieciešamība pārtraukt šo zāļu lietošanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc NPL lietošanas var rasties tādas nevēlamās blakusparādības kā reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi. Pacienti, kuriem vērojama ietekme, nedrīkst vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos ar šīm zālēm nav konstatēta nekāda cita nelabvēlīga iedarbība, kas jau nebūtu zināma, lietojot ibuprofēnu vai paracetamolu atsevišķi.

Turpmāk tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas minētas pie farmakovigilances datiem un kas radušās pacientiem, kuri īslaicīgi vai ilgstoši lieto tikai ibuprofēnu vai tikai paracetamolu.

Nevēlamās blakusparādības, kas bijušas saistītas ar atsevišķi lietotu ibuprofēnu vai atsevišķi lietotu paracetamolu, ir norādītas tālāk tabulā, uzskaitot atbilstoši orgānu sistēmai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Asinsrades traucējumi ¹
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ar nātreni un niezi ²
	Ļoti reti	Smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Simptomi var būt sejas, mēles un rīkles pietūkums, elpas trūkums, tahikardija, hipotensija (anafilakse, angioedēma vai smags šoks) ²
Psihiskie traucējumi	Ļoti reti	Apjukums, depresija un halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	Galvassāpes un reibonis
	Ļoti reti	Aseptisks meningīts ³ , parestēzijas, redzes nerva iekaisums un miegainība
Acu bojājumi	Ļoti reti	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti reti	Troksnis ausīs un vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Sirds mazspēja un tūska ⁴
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hipertensija ⁴
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti reti	Elpceļu reakcijas, tai skaitā astma, astmas paasinājums, bronhu spazmas un elpas trūkums ²
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā, vemšana, caureja, slikta dūša, dispepsija un nepatīkama sajūta vēderā ⁵
	Retāk	Peptiska čūla, kuņģa un zarnu trakta perforācija vai kuņģa un zarnu trakta asiņošana, melēna, asiņu vemšana ⁶ , čūlas mutes dobumā, kolīta un Krona slimības paasinājums ⁷ , gastrīts, pankreatīts, meteorisms un aizcietējums
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Aknu darbības traucējumi, hepatīts un dzelte ⁸
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Hiperhidroze

	Retāk	Dažādi izsitumi uz ādas ²
	Ļoti reti	Bullozas reakcijas, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma un toksiska epidermas nekrolīze ² . Eksfoliatīvas dermatozes, purpura
	Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>DRESS</i> sindroms) Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (<i>AGEP</i>) Fotosensitivitātes reakcijas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Dažādas nefrotoksicitātes formas, tai skaitā intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms, kā arī akūta un hroniska nieru mazspēja ⁹
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti reti	Nogurums un savārgums
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis un patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti, lietojot paracetamolu. Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs.
	Retāk	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs, pazemināts hemoglobīna līmenis un palielināts trombocītu skaits.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

¹Var būt, piemēram, agranulocitoze, anēmija, aplastiska anēmija, hemolītiska anēmija, leukopēnija, neitropēnija, pancitopēnija un trombocitopēnija.

Pirmās pazīmes ir drudzis, rīkles iekaisums, virspusējās čūlas mutes dobumā, gripai līdzīgi simptomi, spēcīgs izsīkums, neizskaidrojama asiņošana un asinsizplūdumi, kā arī deguna asiņošana.

²Ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām. Tās var būt (a) nespecifiskas alergiskas reakcijas un anafilakse, (b) elpceļu reakcijas, piemēram, astma, astmas pastiprināšanās, bronhu spazmas un elpas trūkums vai (c) dažādas ādas reakcijas, tai skaitā dažāda veida izsitumi, nieze, nātrene, purpura, angioedēma un retāk eksfoliatīvas un bullozas dermatozes (tai skaitā toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un daudzformu eritēma).

³Zāļu ierosināta aseptiska meningīta patogēniskais mehānisms nav pilnībā skaidrs. Taču pieejamie dati par NPL izraisītu aseptisku meningītu liecina par paaugstinātas jutības reakciju (jo pastāv saistība laika ziņā ar zāļu lietošanu, un simptomi izzūd pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas). Jāņem vērā, ka pacientiem ar autoimūniem traucējumiem (piemēram, sistēmisku sarkano vilkēdi un jauktu saistaudu slimību) ārstēšanas laikā ar ibuprofēnu ir novēroti atsevišķi aseptiska meningīta gadījumi ar tādiem simptomiem kā spranda stīvums, galvassāpes, slikta dūša, vemšana, drudzis vai dezorientācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁴Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielā devā (2400 mg dienā), var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁵Novērotās nevēlamās blakusparādības visbiežāk ir gastrointestinālas reakcijas.

⁶Dažreiz letāla, īpaši gados vecākiem cilvēkiem.

⁷Skatīt 4.4. apakšpunktu

⁸Pārdozēšanas gadījumā paracetamols var izraisīt akūtu aknu mazspēju, aknu mazspēju, aknu nekrozi un aknu bojājumu (skatīt 4.9. apakšpunktu).

⁹Īpaši ilgstošas lietošanas gadījumā, saistībā ar paaugstinātu urīnvielas līmeni serumā un tūsku. Ietver arī papildāru nekrozi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Paracetamols

Pieaugušajiem, kuri ir lietojuši 10 g (kas atbilst 20 tabletēm) vai vairāk paracetamola, var rasties aknu bojājums. Norijot 5 g (kas atbilst 10 tabletēm) vai vairāk paracetamola, var rasties aknu bojājums, ja pacientam ir viens vai vairāki no turpmāk minētajiem riska faktoriem:

- pacients ilgstoši tiek ārstēts ar karbamazepīnu, fenobarbitālu, fenitoīnu, primidonu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli vai citām aknu enzīmus inducējošām zālēm;
- pacients regulāri lieto alkoholu vairāk, nekā ieteicams;
- pacientam varētu būt glutaciona deficīts, piemēram, ir ešanas traucējumi, cistiskā fibroze, HIV infekcija, badošanās, kaheksija.

Simptomi

Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmajās 24 stundās ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājums var parādīties 12-48 stundas pēc zāļu lietošanas, kad konstatējami patoloģiski aknu funkcionālo testu rezultāti. Var rasties glikozes metabolisma patoloģiskas izmaiņas un metaboliskā acidoze. Smagas saindēšanās gadījumā aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, asiņošanai, hipoglikēmijai, galvas smadzeņu tūskai un nāvei. Pat tad, ja nav smaga aknu bojājuma, var rasties akūta nieru mazspēja ar akūtu tubulāru nekrozi, par kuru pārliecinoši liecina sāpes nieru apvidū, hematūrija un proteinūrija. Ir saņemti ziņojumi par sirds aritmiju un pankreatītu.

Ārstēšana

Ārstējot paracetamola pārdozēšanu, ir svarīga tūlītēja iejaukšanās. Lai gan nav nozīmīgu agrīnu simptomu, pacienti steidzami jānosūta uz slimnīcu, lai tūlīt saņemtu medicīnisku palīdzību. No simptomiem var būt tikai slikta dūša vai vemšana, kas var neatspoguļot pārdozēšanas smaguma pakāpi vai orgāna bojājuma risku. Ārstēšana jāveic saskaņā ar apstiprinātām terapijas vadlīnijām.

Ja kopš pārdozēšanas pagājusi mazāk nekā stunda, jāapsver ārstēšana ar aktivēto ogli. Paracetamola koncentrācija plazmā jāmēra 4 stundas vai vairāk pēc zāļu lietošanas (agrāk noteikta koncentrācija nav uzticama).

Taču ārstēšanu ar N-acetilcisteīnu drīkst izmantot līdz 24 stundām pēc paracetamola lietošanas; maksimālā aizsardzība tiek nodrošināta līdz 8 stundām pēc zāļu lietošanas. Pēc tam antidota efektivitāte strauji samazinās.

Ja nepieciešams, pacientam N-acetilcisteīns jāievada intravenozi, atbilstoši apstiprinātai dozēšanas shēmai. Ja pacientam vemšana nav, attālos apvidos ārpus slimnīcas piemērota alternatīva var būt iekšķīga metionīna lietošana.

Pacienti, kuri pie ārsta vērsas ar nopietniem aknu darbības traucējumiem vairāk nekā 24 stundas pēc zāļu lietošanas, jāārstē saskaņā ar spēkā esošajām vadlīnijām.

Ibuprofēns

Ja bērns ir lietojis vairāk nekā 400 mg/kg ibuprofēna, var rasties simptomi. Pieaugušajiem saistība starp devu un atbildes reakciju ir mazāk izteikta.

Eliminācijas pusperiods pārdozēšanas gadījumā ir 1,5-3 stundas.

Simptomi

Lielākajai daļai pacientu, kuri norijuši klīniski nozīmīgu NPL daudzumu, radīsies vien slikta dūša, vemšana, sāpes epigastrijā vai retāk caureja. Var rasties arī troksnis ausīs, galvassāpes un kuņģa-zarnu trakta asiņošana. Smagākos saindēšanās gadījumos ir konstatēta toksiska ietekme uz centrālo nervu sistēmu, kas izpaužas kā miegainība, dažkārt uzbudinājums un dezorientācija vai koma. Dažkārt pacientiem rodas krampji. Smagos saindēšanās gadījumos var rasties metabola acidoze un var būt pagarināts protrombīna laiks/palielināts INR, iespējams, mijiedarbības dēļ ar cirkulējošiem asinsreces faktoriem. Ja vienlaicīgi ir arī dehidratācija, var rasties akūta nieru mazspēja un aknu bojājums. Astmas slimniekiem iespējams astmas paasinājums.

Ārstēšana

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai un jāietver elpceļu caurlaidības nodrošināšana, kā arī sirdsdarbības un organisma stāvokļa galveno rādītāju uzraudzība līdz stāvokļa stabilizācijai. Ja pacients vēršas pie ārsta 1 stundas laikā pēc potenciāli toksiska daudzuma lietošanas, jāapsver perorāla aktivētās ogles lietošana. Ja krampji ir bieži vai ilgstoši, tie jāārstē, intravenozi ievadot diazepāmu vai lorazepāmu. Astmas gadījumā jālieto bronhodilatatori.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: analgētiskie līdzekļi, citi analgētiskie un pretdrudža līdzekļi, paracetamols, kombinācijas, izņemot psiholeptiskos līdzekļus
ATĶ kods: N02BE51.

Ibuprofēna un paracetamola farmakoloģiskajai darbībai ir atšķirīga vieta un mehānisms. Šie savstarpēji papildinošie darbības mehānismi ir sinerģistiski, kā rezultātā pretsāpju un pretdrudža iedarbība ir spēcīgāka, nekā lietojot katru aktīvo vielu atsevišķi.

Ibuprofēns ir NPL, kura efektivitāte ir pierādīta parasti izmantotajos dzīvnieku eksperimentālajos iekaisuma modeļos, nomācot prostaglandīnu sintēzi. Prostaglandīni sensibilizē nociceptīvos aferentos nervgaļus pret tādiem mediatoriem kā bradikīnīns. Līdz ar to ibuprofēns izraisa pretsāpju iedarbību, nodrošinot ciklooksigenāzes-2 (COX-2) izoenzīma perifēru inhibīciju un turpmāku nociceptīvo nervgaļu sensibilizācijas samazināšanos. Pierādīts, ka ibuprofēns inhibē arī inducētu leikocītu migrāciju iekaisuma apvidos. Ibuprofēnam piemīt izteikta iedarbība muguras smadzenēs, kas daļēji skaidrojama ar COX inhibīciju. Ibuprofēna pretdrudža iedarbību nodrošina prostaglandīnu centrāla inhibīcija hipotalamā. Ibuprofēns atgriezeniski nomāc trombocītu agregāciju. Cilvēkiem ibuprofēns mazina iekaisuma izraisītas sāpes, pietūkumu un drudzi.

Eksperimentālie dati liecina, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns var konkurējoši nomākt mazas acetilsalicilskābes devas ietekmi uz trombocītu agregāciju. Daži farmakodinamikas pētījumi liecina, ka, lietojot atsevišķas ibuprofēna 400 mg devas 8 h laikā pirms vai 30 minūšu laikā pēc tūlītējas darbības acetilsalicilskābes (81 mg) lietošanas, samazinājās acetilsalicilskābes ietekme uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Lai gan ir neskaidrības par šo datu ekstrapolāciju uz klīnisko situāciju, nevar izslēgt iespējamību, ka regulāra, ilgstoša ibuprofēna lietošana var samazināt mazas acetilsalicilskābes devas kardioprotektīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka periodiska ibuprofēna lietošana neradīs klīniski nozīmīgu ietekmi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Precīzs paracetamola darbības mehānisms aizvien nav pilnībā definēts; taču ir vērā ņemami pierādījumi, kas atbalsta hipotēzi par centrālu antinociceptīvu iedarbību. Dažādos bioķīmiskos pētījumos norādīts, ka tiek nomākta centrālā COX-2 darbība. Paracetamols var arī stimulēt lejupejošos

5-hidroksitriptmīna (serotonīna) ceļus, kas nomāc nociceptīvo signāli pārvadi muguras smadzenēs. Pierādījumi liecina, ka paracetamols ir ļoti vājš perifēro COX-1 un 2 izoenzīmu inhibitori.

Ibuprofēna un paracetamola klīniskā efektivitāte ir pierādīta galvassāpju, zobu sāpju un dismenorejas, kā arī drudža gadījumā; efektivitāte ir pierādīta arī pacientiem, kuriem ir ar saaukstēšanos un gripu saistītas sāpes un drudzis, kā arī tādos sāpju modeļos kā rīkles iekaisums, muskuļu sāpes, mīksto audu trauma un muguras sāpes.

Šīs zāles ir īpaši piemērotas sāpēm, kurām nepieciešama spēcīgāka pretsāpju iedarbība, nekā iespējams nodrošināt, lietojot 400 mg ibuprofēna vai 1000 mg paracetamola atsevišķi, un ātrāka sāpju mazināšana nekā lietojot ibuprofēnu.

Divu tablešu klīnisko datu kopsavilkums

Izmantojot pēcooperācijas zobu sāpju akūtu sāpju modeli, ar kombināciju tika veikti randomizēti, dubultmaskēti, placebo kontrolēti pētījumi. Pētījumi liecina, ka:

- šīs zāles nodrošina efektīvāku sāpju atvieglojumu nekā 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$) un 400 mg ibuprofēna ($p < 0,05$), kas ir klīniski nozīmīgs un statistiski ticams rezultāts;
- šīm zālēm piemīt ātra iedarbība un apstiprināts jūtams sāpju atvieglojums pēc 18,3 minūtēm (mediāna). Iedarbība sākās nozīmīgi ātrāk nekā pēc 400 mg ibuprofēna lietošanas (23,8 minūtes, $p = 0,0015$). Nozīmīgs sāpju atvieglojums ar šīm zālēm tika panākts pēc 44,6 minūtēm (mediāna), kas bija nozīmīgi ātrāk, nekā lietojot 400 mg ibuprofēna (70,5 minūtes, $p < 0,0001$). Lietojot šīs zāles, analgēzija tika nodrošināta nozīmīgi ilgāk (9,1 stundas), nekā lietojot 500 mg (4 stundas) vai 1000 mg (5 stundas) paracetamola;
- pētāmo personu vispārējais novērtējums pētāmajām zālēm liecināja par augstu apmierinātības līmeni. 93,2 % pētāmo personu norādīja, ka zāles sāpes mazina "labi", "ļoti labi" vai "lieliski". Fiksētās kombinācijas iedarbība bija nozīmīgi labāka nekā 1000 mg paracetamola ($p < 0,0001$).

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, kontrolēts klīniskais pētījums par šo zāļu lietošanu hronisku ceļa locītavas sāpju ārstēšanai. Pētījums liecināja, ka:

- šīs zāles, lietojot īslaicīgi ($p < 0,01$) un ilgstoši ($p < 0,01$), nodrošina efektīvāku sāpju atvieglojumu;
- pētāmo personu vispārējais novērtējums zālēm liecināja par augstu apmierinātības līmeni. 60,2 % pētāmo personu zāles ceļa locītavas sāpju ilgstošai ārstēšanai atzina par "labām" vai "lieliskām". Zāļu iedarbība bija nozīmīgi labāka nekā 1000 mg paracetamola ($p < 0,001$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ibuprofēns

Uzsūkšanās

Ibuprofēns labi uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta. Lietojot šīs zāles, ibuprofēns plazmā tiek konstatēts pēc 5 minūtēm, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot šīs zāles kopā ar uzturu, ibuprofēna maksimālais līmenis plazmā bija zemāks un tika sasniegts par 25 minūtēm (mediāna) vēlāk, taču kopējais uzsūkšanās apjoms bija līdzvērtīgs.

Izkliede

Ibuprofēns plaši saistās ar plazmas olbaltumiem. Ibuprofēns nonāk sinoviālajā šķidrumā. Ierobežotos pētījumos ir novērots, ka ibuprofēns ļoti mazā koncentrācijā izdalās mātes pienā.

Biotransformācija

Ibuprofēns aknās tiek metabolizēts par diviem galvenajiem metabolītiem, kuri tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm nemainītā vai galveno konjugātu veidā, kopā ar nenožīmīgu daudzumu nemainīta ibuprofēna.

Eliminācija

Izdalīšanās caur nierēm ir ātra un pilnīga. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 2 stundas.

Gados vecākiem cilvēkiem netiek novērotas būtiskas ibuprofēna farmakokinētikas profila atšķirības.

Paracetamols

Uzsūkšanās

Paracetamols viegli uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Lietojot šīs zāles, paracetamols plazmā tiek konstatēts pēc 5 minūtēm, maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 0,5-0,67 stundas pēc zāļu lietošanas tukšā dūšā. Lietojot šīs zāles kopā ar uzturu, paracetamola maksimālais līmenis plazmā bija zemāks un tika sasniegts par 55 minūtēm (mediāna) vēlāk, taču kopējais uzsūkšanās apjoms bija līdzvērtīgs.

Izkliede

Parasto terapeitisko koncentrāciju apstākļos saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir nenozīmīga, tomēr ir atkarīga no devas lieluma.

Biotransformācija

Paracetamols tiek metabolizēts aknās.

Maznozīmīgais hidroksilētais metabolīts, ko parasti veido jauktas darbības oksidāzes aknās, kura detoksikāciju nodrošina konjugēšana ar aknās esošo glutationu un kas parasti veidojas ļoti mazā daudzumā, var uzkrāties pēc paracetamola pārdozēšanas un izraisīt aknu bojājumu.

Eliminācija

Paracetamola ekskrecija notiek kopā ar urīnu, galvenokārt glikuronīdu un sulfātu konjugātu formā, un aptuveni 10 % tiek izvadīti kā glutatiņa konjugāti. Mazāk nekā 5 % paracetamola izdalās neizmainītā formā. Eliminācijas pusperiods ir aptuveni 3 stundas.

Gados vecākiem cilvēkiem netiek novērotas būtiskas paracetamola farmakokinētikas profila atšķirības.

Lietojot šī preparāta veidā vienu vai vairākas devas, ibuprofēna un paracetamola biopieejamība un farmakokinētiskās īpašības nemainās.

Šīs zāles ir veidotas, izmantojot tehnoloģiju, kas nodrošina ibuprofēna un paracetamola vienlaicīgu atbrīvošanos, līdz ar to aktīvās sastāvdaļas nodrošina kombinētu ietekmi.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ibuprofēna un paracetamola toksikoloģiskais drošuma profils ir pierādīts eksperimentos ar dzīvniekiem, kā arī cilvēkiem, pamatojoties uz plašu klīnisko pieredzi. Konvencionālo pētījumu rezultāti, kas iegūti, saskaņā ar pašlaik pieņemtajiem standartiem vērtējot paracetamola toksisku ietekmi uz reprodukcijas spēju un attīstību, nav pieejami. Nav jaunu nozīmīgu preklīnisko datu, kas būtu nozīmīgi ārstam, kas jau nebūtu izklāstīti šajā zāļu aprakstā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrijs sāls

Hidroksipropilceluloze

Mikrokristāliskā celuloze

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Stearīnskābe

Magnija stearāts

Apvalks

Makrogola un polivinilspirta kopolimērs

Talks

Vizlu saturošs pārļveida pigments

Glicerīna monokaprīlkaprāts

Polivinilspirts

Titāna dioksīds (E 171)
Melnais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Metafenex 500 mg/200 mg apvalkotās tabletes ir iepakotas PVH/PVdH/alumīnija blisteros pa 10 vai 20 apvalkotām tabletēm

vai

ABPE pudelēs ar ZBPE vāciņu, pudeles pa 30 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pełplińska 19,
83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

21-0139

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 20.08.2021

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2024.gada jūlijs