

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Metafenex 500 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 500 mg paracetamolio ir 200 mg ibuprofeno.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Pilka, plėvele dengta tabletė, ovalios formos (maždaug 19,2 mm ilgio ir 9,1 mm pločio).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trumpalaikiam simptominiam lengvo ar vidutinio stiprumo skausmo, siejamo su migrena, galvos skausmu, nugaros skausmu, mėnesinių skausmu, dantų skausmu, reumatiniu bei raumenų skausmu, nestipriu artrito skausmu, peršalimo ir gripo simptomais, gerklės (ryklės) skausmu bei karščiavimu, gydymui.

Šis vaistinis preparatas ypač tinka skausmui, kuriam reikia stipresnės analgezijos nei vartojant vien ibuprofeną ar paracetamolį.

Šis vaistinis preparatas skirtas 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Tik trumpalaikiam vartojimui.

Reikia vartoti mažiausią veiksmingą dozę ir ją vartoti kuo trumpiau, kiek tai būtina simptomams palengvinti ir nepageidaujama poveikiui sumažinti (žr. 4.4 skyrių).

Jei simptomai išlieka arba pasunkėja arba jei ši vaistinį preparatą reikia vartoti ilgiau kaip 3 paras, pacientas turi pasitarti su gydytoju.

Suaugusiesiems

Reikia vartoti po vieną tabletę iki trijų kartų per parą. Tarpas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip 6 valandos.

Jei vartojant vienos tabletės dozę simptomai neišnyksta, daugiausiai galima vartoti po dvi tabletes iki trijų kartų per parą. Vienkartinė dviejų tablečių dozė skirta tik 60 kg ir daugiau sveriantiems pacientams.

Tarpas tarp dozių turi būti ne trumpesnis kaip šešios valandos.

Didžiausia paros dozė yra šešios tabletės (3000 mg paracetamolio ir 1200 mg ibuprofeno), kurios per 24 valandas viršyti negalima.

Senyviems pacientams

Specialiai koreguoti dozės nereikia (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams yra didesnė sunkių nepageidaujamų reakcijų pasekmių rizika. Jei manoma, kad būtina vartoti nesteroidinį vaistinių preparatą nuo uždegimo (NVNU), reikia skirti mažiausią veiksmingą dozę trumpiausią įmanomą laikotarpį. Gydant NVNU, pacientus reikia periodiškai tikrinti, ar neprasidėjo kraujavimas iš virškinimo trakto.

Pacientams, kurių inkstų ir (arba) kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato reikia skirti atsargiai. Dozės turi būti skiriamos individualiai ir turi būti kiek įmanoma mažesnės. Šio vaistinio preparato draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų ir (arba) kepenų nepakankamumas (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

Šio vaistinio preparato negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Pacientai turi vartoti Metafenex, užsigerdami stikline vandens.

Šalutiniam poveikiui sumažinti, pacientai turi vartoti Metafenex valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra paracetamolio (žr. 4.5 skyrių).
- Pacientai, kuriems buvo padidėjusio jautrumo reakcijų (pvz., bronchų spazmas, angioneurozinė edema, astma, rinitas arba dilgėlinė), susijusių su acetilsalicilo rūgštimi arba kitais nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (NVNU).
- Pacientai, kuriems buvo aktyvi arba buvusi pasikartojanti peptinė opa ir (arba) kraujavimas (du arba daugiau atskirų įrodytų išopėjimo arba kraujavimo epizodų).
- Pacientai, kuriems anksčiau buvo kraujavimas iš virškinimo trakto ar jo prakiurimas, susijęs su ankstesniu gydymu NVNU (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kuriems yra kraujo krešėjimo sutrikimų.
- Pacientai, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, sunkus inkstų nepakankamumas arba sunkus širdies nepakankamumas (IV funkcinės klasės pagal NYHA) (žr. 4.4 skyrių).
- Kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra kitų NVNU, įskaitant selektyvius ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorius ir didesnės kaip 75 mg acetilsalicilo rūgšties paros dozės (žr. 4.5 skyrių).
- Paskutinis nėštumo trimestras (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paracetamolis

Su paracetamolio perdozavimu susijusi rizika yra didesnė pacientams, sergantiems alkoholio sukelta kepenų liga be cirozės simptomų. Perdozavus, pacientas turi nedelsdamas kreiptis į gydytoją, net jei jaučiasi gerai, nes yra vėlyvo, sunkaus kepenų pažeidimo rizika (žr. 4.9 skyrių).

Dėl didesnės metabolinės acidozės esant padidėjusiam anijoniniam tarpui (angl. *High Anion Gap Metabolic Acidosis*, HAGMA) rizikos, paracetamolį kartu su flukloksacilinu rekomenduojama skirti atsargiai, ypač tiems pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, sepsis, bloga mityba ar kitų priežasčių sukelta glutationo stoka (pvz., esant lėtiniam alkoholizmui), bei jei vartojamos

didžiausios paracetamolio paros dozės. Rekomenduojama atidžiai stebėti paciento būklę, įskaitant 5-oksoprolino kiekio šlapime matavimą.

Ibuprofenas

Nepageidaujamą poveikį galima sumažinti vartojant mažiausią veiksmingą dozę trumpiausią laiką, būtiną kontroliuoti simptomus (žr. 4.2 skyrių bei toliau aprašytus virškinimo trakto ir širdies ir kraujagyslių sutrikimus) ir vartojant vaistinį preparatą valgio metu (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dažniau pasireiškia nepageidaujamos reakcijos į NVNU, ypač kraujavimas į virškinimo traktą ir jo prakiurimas, kuris gali būti mirtinas (žr. 4.2 skyrių).

Tam tikrų būklių pacientams būtinas ypatingas atsargumas:

- Kvėpavimo sistemos sutrikimai

Buvo gauta pranešimų apie sukeliamus bronchų spazmo atvejus, kurie po gydymo NVNU nustatyti bronchų astma ar alerginėmis ligomis sergantiems ar anksčiau sirgusiems pacientams.

- SRV ir mišri jungiamojo audinio liga

Pacientams, sergantiems sisteminė raudonąja vilklige (SRV) ir mišria jungiamojo audinio liga, gali būti padidėjusi aseptinio meningito rizika (žr. 4.8 skyrių).

- Kardiovaskulinis ir cerebrovaskulinis poveikis

Pacientus, kuriems yra arba buvo hipertenzija arba lengvas ar vidutinio sunkumo stazinis širdies nepakankamumas, reikia tinkamai stebėti ir konsultuoti, nes buvo gauta pranešimų apie gydant NVNU nustatytą skysčių susilaikymą ir edemą.

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad ibuprofeno vartojimas, ypač didelėmis dozėmis (2400 mg per parą), gali būti susijęs su nedaug padidėjusia arterijų tromboembolijos reiškiniais (pvz., miokardo infarkto arba insulto) rizika. Apskritai epidemiologinių tyrimų duomenys nerodo, kad mažomis dozėmis (pvz., ≤ 1200 mg per parą) vartojamas ibuprofenas būtų susijęs su padidėjusia arterijų tromboembolijos reiškiniais rizika.

Pacientus, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija, stazinis širdies nepakankamumas (II-III funkcinės klasės pagal NYHA), nustatyta išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga, ibuprofenu galima gydyti tik kruopščiai apsvačius ir vengiant didelių dozių (2400 mg per parą). Prieš pradėdant ilgalaikį gydymą ibuprofenu, kruopščiai apsvačius šį pasirinkimą reikia ir tais atvejais, kai yra širdies ir kraujagyslių rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas), ypač jeigu reikia skirti dideles ibuprofeno dozes (2400 mg per parą).

- Kardiovaskulinis, inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

NVNU vartojimas gali sumažinti nuo dozės priklausantį prostaglandinų susidarymą ir sukelti inkstų nepakankamumą. Didžiausia šios reakcijos rizika yra pacientams, kuriems sutrikusi inkstų funkcija, širdies veikla, kepenų funkcija, pacientams, vartojantiems diuretikų, ir senyviems pacientams. Šiems pacientams reikia tirti inkstų funkciją. Pacientams, kuriems išsivysto sunkus inkstų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems pasireiškia kepenų funkcijos pablogėjimo požymiai, rekomenduojama sumažinti dozę. Pacientams, kuriems išsivysto sunkus kepenų nepakankamumas, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

- Poveikis virškinimo traktui

Pacientams, kurie serga arba sirgo virškinimo trakto ligomis (opiniu kolitu, Krono (*Crohn*) liga), NVNU reikia vartoti atsargiai, nes šios būklės gali pasunkėti (žr. 4.8 skyrių).

Buvo pranešta apie gydant bet kuriuo NVNU bet kada prasidėjusį kraujavimą iš virškinimo trakto, jo išopėjimą ir prakiurimą, kurie gali būti mirtini ir pasireiškia su arba be įspėjamųjų simptomų arba anksčiau buvusių sunkių virškinimo trakto reiškinių.

Pacientams, kuriems buvo peptinė opa, ypač komplikuota dėl kraujavimo arba prakiurimo, ir senyviems pacientams kraujavimo iš virškinimo trakto, jo išopėjimo ar prakiurimo rizika didėja, didinant NVNU dozę (žr. 4.3 skyrių). Tokių pacientų gydymą reikia pradėti nuo mažiausios tinkamos dozės. Šiems pacientams ir tiems, kuriems kartu reikia vartoti mažas acetilsalicilo rūgšties dozes arba kitų vaistinių preparatų, galinčių didinti virškinimo trakto sutrikimų riziką, reikia apsvarstyti gydymo derinimą su apsaugančiais vaistiniais preparatais (pvz., mizoprostoliu arba protonų siurblio inhibitoriais) (žr. toliau ir 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems anksčiau pasireiškė toksinis poveikis virškinimo traktui, ypač senyvi, turi pranešti apie bet kokius neįprastus virškinimo trakto simptomus (ypač kraujavimą iš virškinimo trakto), ypač gydymo pradžioje.

Pacientams, kartu vartojantiems vaistinių preparatų, galinčių didinti išopėjimo ar kraujavimo riziką, pvz., geriamųjų kortikosteroidų, antikoagulantų, pvz., varfarino, selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių arba krešėjimą slopinančių vaistinių preparatų, pvz., acetilsalicilo rūgšties, reikia patarti būti atsargiems (žr. 4.5 skyrių).

Jei ibuprofeno vartojantiems pacientams nustatomas kraujavimas iš virškinimo trakto arba išopėjimas, gydymą reikia nutraukti.

- Poveikis odai

Sunkios odos reakcijos

Retai buvo nustatyta su NVNU vartojimu susijusių sunkių odos reakcijų, taip pat ir mirtinų, įskaitant eksfoliacinį dermatitą, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir toksinę epidermio nekrolizę (žr. 4.8 skyrių). Manoma, kad didžiausia šių reakcijų rizika yra pacientų gydymo pradžioje: šios reakcijos daugiausia prasidėjo pirmąjį gydymo mėnesį. Pranešta apie ūminę generalizuotą egzanteminę pustuliozę (ŪGEP), kuri buvo susijusi su ibuprofeno bei paracetamolio turinčiais vaistiniais preparatais. Pastebėjus pirmuosius odos bėrimo, gleivinės pažeidimo ar kitokius padidėjusio jautrumo požymius, gydymą šiuo vaistiniu preparatu reikia nutraukti.

- Moterų vaisingumo sutrikimas

Žr. 4.6 skyrių.

- Gretutinių infekcijų simptomų maskavimas

Metafenex gali maskuoti infekcijos simptomus, dėl to gali būti vėluojama pradėti tinkamą gydymą, o tai gali pabloginti infekcijos gydymo rezultatus. Tokių atvejų nustatyta gydant bakterinę visuomenėje įgytą pneumoniją ir bakterines vėjaraupių komplikacijas. Kai Metafenex skiriamas siekiant sumažinti su infekcija susijusį karščiavimą arba palengvinti infekcijos sukeltą skausmą, rekomenduojama stebėti infekcijos eigą. Kai gydymas taikomas ne ligoninėje, jeigu simptomai neišnyksta arba sunkėja, pacientas turėtų pasitarti su gydytoju.

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Šio vaistinio preparato (dėl sudėtyje esančių paracetamolio ir (arba) ibuprofeno) negalima vartoti kartu su:

- kitais paracetamolio turinčiais vaistiniais preparatais, nes padidėja sunkaus nepageidaujamo poveikio rizika (žr. 4.3 skyrių);
- acetilsalicilo rūgštimi (daugiau kaip 75 mg per parą), ir kitais NVNU, įskaitant selektyvius ciklooksigenazės-2 inhibitorius, nes tai gali padidinti nepageidaujamo poveikio riziką (žr. 4.3 skyrių).

Šį vaistinį preparatą, dėl sudėtyje esančio paracetamolio, reikia atsargiai vartoti kartu su:

- kolestiraminu: kolestiraminas sulėtina paracetamolio absorbcijos greitį. Todėl, jei reikalinga stipriausia analgezija, vieną valandą prieš ir po šio vaistinio preparato vartojimo kolestiramino vartoti negalima;
- metoklopramidu ir domperidonu: metoklopramidas ir domperidonas sustiprina paracetamolio absorbciją. Vis dėlto, jų vartojimo kartu vengti nereikia;
- varfarinu: ilgą laiką reguliariai vartojant paracetamolį, gali sustiprėti varfarino ir kitų kumarinų antikoaguliacinis poveikis ir dėl to padidėti kraujavimo rizika; retkarčiais vartojamos dozės reikšmingo poveikio neturi;
- flukloksacilinu: paracetamolio vartojimas kartu su flukloksacilinu, buvo siejamas su metabolinės acidozės esant padidėjusiam anijoniniam tarpui pasireiškimu, ypač pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).

Šį vaistinį preparatą, dėl sudėtyje esančio ibuprofeno, reikia atsargiai vartoti kartu su:

- acetilsalicilo rūgštimi (mažiau kaip 75 mg per parą): eksperimentinių tyrimų duomenys rodo, kad kartu su acetilsalicilo rūgštimi vartojamas ibuprofenas gali dėl konkurencinio poveikio slopinti mažų dozių acetilsalicilo rūgšties poveikį trombocitų agregacijai. Nors yra tam tikrų neaiškumų dėl šių duomenų ekstrapoliacijos klinikinėmis sąlygomis, negalima atmesti galimybių, kad nuolat ilgą laiką vartojamas ibuprofenas gali silpninti mažų dozių acetilsalicilo rūgšties kardioprotekcinį poveikį. Retkarčiais vartojant ibuprofeną, kliniškai reikšmingo poveikio nereikėtų tikėtis (žr. 5.1 skyrių);
- antikoaguliantais: NVNU gali sustiprinti antikoaguliantų, tokių kaip varfarinas, poveikį (žr. 4.4 skyrių);
- antihipertenziniais vaistiniais preparatais (AKF inhibitoriais ir angiotenzino II receptorių blokatoriais) ir diuretikais: NVNU gali silpninti šių vaistinių preparatų poveikį. Kai kuriems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (pvz., dehidratuotiems pacientams ar senyviems pacientams su sutrikusia inkstų funkcija) kartu vartojant AKF inhibitorių ar angiotenzino II receptorių blokatorių ir vaistinių preparatų, kurie slopina ciklooksigenazę, gali pasireikšti tolesnis inkstų funkcijos blogėjimas, įskaitant galimą ūminį inkstų nepakankamumą, kuris paprastai yra laikinas. Į šią sąveiką reikia atsižvelgti pacientams, vartojantiems koksibus kartu su AKF inhibitoriais ar angiotenzino II receptorių blokatoriais. Todėl tokį derinį reikia skirti atsargiai pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, reikia apsvarstyti galimybę tirti inkstų funkciją pradėjus gydymą deriniu ir reguliariai viso gydymo metu. Diuretikai gali padidinti NVNU nefrotoksinio poveikio riziką;
- antitrombocitiniiais vaistiniais preparatais ir selektyviais serotoninino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI): padidėja kraujavimo iš virškinimo trakto rizika (žr. 4.4 skyrių);
- širdį veikiančiais glikozidais: NVNU gali pasunkinti širdies nepakankamumą, sumažinti GFG ir padidinti glikozidų koncentraciją plazmoje;
- ciklosporinu: padidėja toksinio poveikio inkstams rizika;
- kortikosteroidais: padidėja virškinimo trakto opų ir kraujavimo rizika (žr. 4.4 skyrių);
- ličiu: susilpnėja ličio eliminacija;
- metotreksatu: susilpnėja metotreksato eliminacija;
- mifepristonu: NVNU negalima vartoti 8-12 dienų po mifepristono vartojimo, nes NVNU gali susilpninti mifepristono poveikį;
- chinolonų grupės antibiotikais: tyrimai su gyvūnais rodo, kad NVNU gali padidinti traukulių riziką, siejamą su chinolonų grupės antibiotikais. Pacientams, kartu vartojantiems NVNU ir chinolonų grupės antibiotikų, yra didesnė traukulių rizika;

- takrolimuzu: NVNU vartojant kartu su takrolimuzu, gali padidėti toksinio poveikio inkstams rizika;
- zidovudinu: NVNU vartojant kartu su zidovudinu, gali padidėti hematotoksinio poveikio rizika. Įrodyta, kad, derinant gydymą zidovudinu ir ibuprofenu, ŽIV (+) hemofilija sergantiems pacientams padidėja hemartrozės ir hematomų rizika;
- kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra ibuprofeno – perdozavimo pavojus.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Šio vaistinio preparato vartojimo patirties moterims nėštumo metu nėra. Dėl sudėtyje esančio ibuprofeno šio vaistinio preparato draudžiama vartoti nėštumo trečiojo trimestro metu (žr. 4.3 ir 5.3 skyrius).

Paracetamolis

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų nerodo poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui.

Epidemiologiniai tyrimai, kuriais buvo vertinamas dar gimdoje paracetamolio poveikį patyrusių vaikų neurologinis vystymasis, neabejotinų rezultatų neparodė. Jei kliniškai reikalinga, paracetamolis gali būti vartojamas nėštumo metu, tačiau jis turi būti vartojamas mažiausiomis veiksmingomis dozėmis kuo trumpesnę laiką ir mažiausiu įmanomu dažnumu.

Ibuprofenas

Prostaglandinų sintezės slopinimas gali neigiamai veikti nėštumo eigą ir (arba) embriono arba vaisiaus vystymąsi. Epidemiologinių tyrimų duomenys rodo, kad vartojant prostaglandinų sintezės inhibitorius ankstyvuojau nėštumo laikotarpiu padidėja persileidimo, širdies vystymosi sutrikimų ir pilvo priekinės sienos nesuaugimo pavojus. Absoliuti širdies ir kraujagyslių sistemos sklaidos defektų rizika, kuri paprastai būna mažesnė negu 1 %, padidėja iki maždaug 1,5 %. Manoma, kad ši rizika didėja vartojant didesnę vaistinio preparato dozę ir gydant ilgesnį laiką. Gyvūnams duodant prostaglandinų sintezės inhibitorių aptikta, kad padaugėjo persileidimų iki implantacijos ir po jos, embriono ir vaisiaus letališkumas. Be to, duodant prostaglandinų sintezės inhibitorių organogenezės laikotarpiu, gyvūnams padidėja įvairių vystymosi sutrikimų, įskaitant širdies ir kraujagyslių defektus, pavojus.

Nuo 20-osios nėštumo savaitės ibuprofeno vartojimas gali sukelti oligohidramnioną dėl vaisiaus inkstų funkcijos sutrikimo. Tai gali pasireikšti netrukus po gydymo pradžios ir paprastai išnyksta nutraukus gydymą. Be to, buvo pranešimų apie arterinio latako susiaurėjimą po gydymo antrojo trimestro metu, kuris daugumoje atvejų išnyko nutraukus gydymą. Todėl, per pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą ibuprofeno vartoti negalima, nebent tai neabejotinai būtina. Jei ibuprofeną vartoja moteris, ketinanti pastoti, arba besilaukianti pirmąjį ir antrąjį nėštumo trimestrą, dozė turi būti kuo mažesnė, o gydymo trukmė – kuo trumpesnė. Jei po 20-os nėštumo savaitės ibuprofeno vartojama kelias dienas, reikia spręsti dėl antenatalinės oligohidramnionos ir arterinio latako susiaurėjimo stebėsenos. Jei nustatomas oligohidramnionas arba arterinio latako susiaurėjimas, ibuprofeno vartojimą reikia nutraukti.

Trečiąjį nėštumo trimestrą visi prostaglandinų sintezės inhibitoriai vaisiui gali sukelti:

- toksinį poveikį širdžiai ir plaučiams (priešlaikinį arterinio latako susiaurėjimą ir (arba) užsidarymą ir plautinę hipertenziją);
- inkstų funkcijos sutrikimą (žr. aukščiau);

motinai ir naujagimiui nėštumo pabaigoje:

- pailginti kraujavimo laiką, sukelti antiagregacinį poveikį, kuris gali atsirasti net ir vartojant labai mažas dozes;
- slopinti gimdos susitraukimus, dėl to gimdymas uždeliamas arba pailgėja.

Taigi ibuprofeno trečiąjį nėštumo trimestrą vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 5.3 skyrių).

Todėl, pirmuosius šešis nėštumo mėnesius Metafenex vartojimo, jei įmanoma, reikia vengti, o paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius jo vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Ibuprofenas ir jo metabolitai labai mažomis dozėmis (0,0008 % motinos suvartotos dozės) gali patekti į motinos pieną. Kenksmingo poveikio kūdikiams nežinoma.

Paracetamolis išsiskiria į motinos pieną, tačiau kliniškai nereikšmingais kiekiais. Turimi paskelbti duomenys nerodo, kad būtų negalima žindyti.

Todėl, šį vaistinį preparatą vartojant trumpai ir rekomenduojamomis dozėmis, žindymo pertraukti nereikia.

Vaisingumas

Yra tam tikrų įrodymų, kad vaistiniai preparatai, kurie slopina ciklooksigenazę ir (arba) prostaglandinų sintezę, gali paveikti ovuliaciją ir taip sutrikdyti moters vaisingumą, ir nerekomenduojami moterims, norinčioms pastoti. Šis poveikis grįžtamas ir išnyksta nutraukus gydymą.

Jeigu moteriai sunku pastoti arba ji tiriama dėl nevaisingumo, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų nutraukti šio vaistinio preparato vartojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pavartojus NVNU, gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis, pavyzdžiui, svaigulys, mieguistumas, nuovargis ir regėjimo sutrikimai. Jeigu pacientai jaučia tokį poveikį, vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Šio vaistinio preparato klinikiniais tyrimais nebuvo nustatytas kitoks nepageidaujamas poveikis, nei tas, kurį sukelia po vieną vartojami ibuprofenas arba paracetamolis.

Toliau pateiktoje lentelėje išvardytas nepageidaujamas poveikis, apie kurį pranešta teikiant farmakologinio budrumo duomenis ir kuris nustatytas pacientams, trumpai arba ilgai vartojusiems vien ibuprofeno arba vien paracetamolio.

Nepageidaujami reiškiniai, kurie buvo susiję vartojant tik ibuprofeną ar tik paracetamolį, pateikiami lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis nurodytas sunkumo mažėjimo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujamas poveikis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai retas	Kraujodaros sistemos sutrikimai ¹
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos, pvz., dilgėlinė ir niežėjimas ²
	Labai retas	Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos. Simptomai gali būti: veido, liežuvio ir gerklų tinimas, dusulys, tachikardija, hipotenzija, (anafilaksinė reakcija, angioneurozinė edema arba sunkus šokas) ²

Psichikos sutrikimai	Labai retas	Sumišimas, depresija ir haliucinacijos
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažnas	Galvos skausmas ir svaigulys
	Labai retas	Aseptinis meningitas ³ , parestezija, regos nervo neuritas ir mieguistumas
Akių sutrikimai	Labai retas	Regėjimo sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai	Labai retas	Ūžesys (<i>tinnitus</i>) ir galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)
Širdies sutrikimai	Labai retas	Širdies nepakankamumas ir edema ⁴
Kraujagyslių sutrikimai	Labai retas	Hipertenzija ⁴
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai retas	Kvėpavimo takų aktyvumas, įskaitant bronchų astmą, astmos pasunkėjimą, bronchų spazmą ir dusulį ²
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pilvo skausmas, vėmimas, viduriavimas, pykinimas, dispepsija ir diskomfortas pilve ⁵
	Nedažnas	Pepsinė opa, virškinimo trakto prakiurimas ar kraujavimas iš virškinimo trakto, melena, hematemėzė ⁶ , burnos išopėjimas, kolito ir Kroono (<i>Crohn</i>) ligos paūmėjimas ⁷ , gastritas, pankreatitas, vidurių pūtimas ir vidurių užkietėjimas.
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai	Labai retas	Nenormali kepenų funkcija, hepatitas ir gelta ⁸
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Hiperhidrozė
	Nedažnas	Įvairūs odos išbėrimai ²
	Labai retas	Pūslinės reakcijos, įskaitant Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromą, daugiaformę eritemą ir toksinę epidermio nekrolizę ² . Eksfoliacinė dermatozė, purpura
	Dažnis nežinomas	Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (DRESS [angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>] sindromas). Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP). Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos.
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Labai retas	Įvairaus pobūdžio toksinis poveikis inkstams, įskaitant intersticinį nefritą, nefrozinį sindromą, bei ūminį ir lėtinį inkstų nepakankamumą ⁹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai retas	Nuovargis ir silpnumas
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas ir pakitę kepenų funkciniai rodikliai, pavartojus paracetamolio. Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje ir šlapalo kiekis kraujyje.
	Nedažnas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs šarminės fosfatazės kraujyje aktyvumas, padidėjęs kreatinino fosfokinazės kraujyje aktyvumas, sumažėjęs hemoglobino kiekis ir padidėjęs trombocitų kiekis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas:

¹ Pavydžiui, agranulocitozė, anemija, aplazinė anemija, hemolizinė anemija, leukopenija, neutropenija pancitopenija ir trombocitopenija.

Pirmieji simptomai yra karščiavimas, gerklės skausmas, paviršinės burnos opos, į gripą panašūs simptomai, stiprus nuovargis, nepaaiškinamas kraujavimas bei kraujosruvos ir kraujavimas iš nosies.

² Pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas, kurios gali būti (a) nespecifinės alerginės reakcijos ir anafilaksija, (b) padidėjęs kvėpavimo takų reaktyvumas, pvz., astma, pasunkėjusi astma, bronchų spazmas ir dusulys, ar (c) įvairios odos reakcijos, pvz., niežėjimas, dilgėlinė, purpura, angioneurozinė edema, rečiau eksfoliacinės ir pūslinės dermatozės (įskaitant toksinę epidermio nekrolizę, Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą ir daugiaformę raudonę (*erythema multiforme*)).

³ Vaistinio preparato sukkelto aseptinio meningito patogeninis mechanizmas nėra visiškai išsiaiškintas. Tačiau turimi duomenys dėl aseptinio meningito, susijusio su NVNU, rodo padidėjusio jautrumo reakciją (dėl vaistinio preparato vartojimo laiko, ir simptomų dingimo nutraukus vaistinio preparato vartojimą). Pažymėtina, kad pacientams su esamais autoimuniniais sutrikimais (kaip sisteminė raudonoji vilkligė, mišri jungiamojo audinio liga) gydymo ibuprofenu metu pasitaikė pavienių aseptinio meningito simptomų (tokių kaip kaklo raumenų sąstingis, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, karščiavimas ar sąmonės pritemimas) atvejai (žr. 4.4 skyrių).

⁴ Klinikiniai tyrimai rodo, kad ibuprofeno vartojimas, ypač didelėmis dozėmis (2400 mg per parą), gali būti susijęs su nežymiai padidėjusia arterijų trombozės reiškinių (pvz., miokardo infarkto arba insulto) rizika (žr. 4.4 skyrių).

⁵ Dažniausiai pastebėti nepageidaujami reiškiniai yra virškinimo trakto pobūdžio.

⁶ Kartais mirtini, ypač senyviems pacientams.

⁷ Žr. 4.4 skyrių.

⁸ Perdozavus paracetamolio, gali pasireikšti ūminis kepenų nepakankamumas, kepenų nepakankamumas, kepenų nekrozė ir kepenų pažeidimas (žr. 4.9 skyrių).

⁹ Ypač vartojant ilgą laiką, susijęs su padidėjusiu šlapalo kiekiu kraujo serume ir edema. Taip pat apima papiliarinę nekrozę.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt).

4.9 Perdozavimas

Paracetamolis

Suaugusiesiems, kurie pavartojo 10 g (tai atitinka 20 tablečių) arba daugiau paracetamolio, gali būti pažeistos kepenys. Pavartojus 5 g (tai atitinka 10 tablečių) arba daugiau paracetamolio, gali būti pažeistos kepenys, jei pacientas turi vieną ar daugiau iš toliau nurodytų rizikos veiksnių:

- ilgą laiką yra gydomas karbamazepinu, fenobarbitonu, fenitoinu, primidonu, rifampicinu, jonažolės preparatais arba kitais vaistiniais preparatais, kurie aktyvina kepenų fermentus;
- reguliariai vartoja alkoholį, viršydamas rekomenduojamus kiekius;
- tikėtina, stokoja glutationo, pvz., jei yra valgymo sutrikimai, cistinė fibrozė, ŽIV infekcija, badavimas, kacheksija.

Simptomai

Pirmašias 24 valandas paracetamolio perdozavimo simptomai gali būti blyškumas, pykinimas, vėmimas, anoreksija ir pilvo skausmas. Kepenų pažeidimas pasireiškia praėjus nuo 12 iki 48 valandų po vaistinio preparato suvartojimo, kai kepenų funkcijos tyrimų rezultatai nebeatitinka normos. Gali sutrikti gliukozės metabolizmas ir pasireikšti metabolinė acidozė. Sunkiai apsinuodijus, kepenų nepakankamumas gali progresuoti, dėl to gali pasireikšti encefalopatija, hemoragija, hipoglikemija, smegenų edema ir ištikti mirtis. Net nesant inkstų pažeidimo, gali ištikti ūminis inkstų nepakankamumas su ūmine inkstų kanalėlių nekroze, kurią gali aiškiai rodyti nugaros skausmas, hematurija ir proteinurija. Buvo nustatyta širdies aritmijų ir pankreatito atvejų.

Gydymas

Perdozavus paracetamolio, ypač svarbu skubiai pradėti gydyti. Net jei nėra reikšmingų ankstyvų simptomų, pacientus reikia skubiai siųsti į ligoninę, kad jiems būtų suteikta neatidėliotina medicinos pagalba. Gali pasireikšti tik tokie simptomai kaip pykinimas ir vėmimas, ir pagal juos negalima spręsti apie perdozavimo sunkumą ar organų pažeidimo riziką. Gydant reikia laikytis nustatytų gydymo gairių.

Jei perdozuota ne anksčiau kaip prieš 1 valandą, reikia apsvaistyti, ar neverta gydyti aktyvuota anglimi. Praėjus 4 arba daugiau valandų po vaistinio preparato suvartojimo, reikia ištirti paracetamolio koncentraciją kraujo plazmoje (anksčiau nustatčius koncentraciją, duomenys bus nepatikimi). Praėjus ne daugiau kaip 24 valandoms po paracetamolio suvartojimo, galima taikyti gydymą N-acetilcisteinu, tačiau maksimalus apsaugantis poveikis pasiekiamas, jei gydoma praėjus ne daugiau kaip 8 valandoms po vaistinio preparato suvartojimo. Laikui bėgant, priešnuodžio poveikis labai susilpnėja. Jei būtina, pacientui reikia skirti N-acetilcisteino į veną, laikantis nustatyto dozavimo režimo. Jei paciento nevargina vėmimas, esant atokiau nuo ligoninės, kaip alternatyvą galima skirti geriamojo metionino. Pacientus, kuriems praėjus daugiau kaip 24 valandoms po vaistinio preparato suvartojimo nustatomas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia gydyti laikantis nustatytų gairių.

Ibuprofenas

Vaikams didesnės nei 400 mg/kg ibuprofeno dozės gali sukelti simptomus. Suaugusiesiems tokia dozės ir atsako riba nevisiškai aiški.

Perdozavus pusinės eliminacijos laikas yra 1,5–3 valandos.

Simptomai

Daugeliui kliniškai reikšmingą NVNU kiekį išgėrusių pacientų pasireiškia tik pykinimas, vėmimas, epigastriumo skausmas ar dar rečiau viduriavimas. Taip pat gali atsirasti užimas ausyse, galvos skausmas bei kraujavimas iš virškinimo trakto. Sunkiais apsinuodijimo atvejais pasireiškia toksinis poveikis centrinei nervų sistemai, pasireiškiantis mieguistumu, kartais sujaudinimu ir dezorientacija ar koma. Retkarčiais pacientams gali pasireikšti traukulių. Stipraus apsinuodijimo atveju gali pasireikšti metabolinė acidozė. Sunkiai apsinuodijus, gali pailgėti protrombino laikas ir tarptautinis normalizuotas santykis (INR), galimai dėl sąveikos su cirkuliuojančiųjų krešėjimo faktorių poveikiu. Gali pasireikšti ūminis inkstų nepakankamumas ir kepenų pažeidimas. Astma sergantiems pacientams gali paūmėti astma.

Gydymas

Perdozavus skiriamas simptominis ir palaikomasis gydymas, palaikomas kvėpavimo takų praeinamumas,

stebima širdies veikla ir gyvybinės funkcijos, kol jos stabilizuojasi. Jei pacientas, išgėręs potencialiai toksišką vaistinio preparato kiekį, atvyksta per 1 valandą, reikėtų apsvarstyti aktyvintosios anglies skyrimo ar skrandžio plovimo galimybes. Jei pasireiškia dažnų ar užsitęsusių traukulių, juos reikėtų gydyti intraveniniu diazepamu ar lorazepamu. Astmai gydyti reikia skirti bronchodilatatorių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – analgetikai; kiti analgetikai ir antipiretikai; paracetamolis, deriniai, išskyrus psicholeptikus; ATC kodas – N02BE51.

Ibuprofeno ir paracetamolio farmakologinis poveikis yra skirtingas, nes skiriasi veikimo vieta ir būdas. Šie veikimo būdai vienas kitą papildo ir yra sinerginiai, vadinasi, vaistinis preparatas pasižymi stipresnėmis antinociceptinėmis ir karščiavimą slopinančiomis savybėmis negu atskirai vartojamos jo veikliosios medžiagos.

Ibuprofenas yra nesteroidinis vaistas nuo uždegimo (NVNU), kurio prostaglandinų sintezės slopinimo veiksmingumas buvo patvirtintas įprastais uždegimo modeliais su gyvūnais. Prostaglandinai įjautrina nociceptinių aferentinių nervų galūnes, ir jos tampa jautrios mediatoriams, tokiems kaip bradikininas. Analgetinį ibuprofeno poveikį lemia tai, kad slopinamas periferinis ciklooksigenazės-2 (COX-2) izofermentas ir tada sumažėja nociceptinių nervų galūnių jautrumas. Be to, ibuprofenas slopina sužadintą leukocitų migraciją į uždegimo vietas. Ibuprofenas daro didelę įtaką nugaros smegenims, iš dalies dėl jo gebėjimo slopinti COX aktyvumą. Karščiavimą slopinantį ibuprofeno poveikį lemia centrinis prostaglandinų sintezės slopinimas pagumburyje. Ibuprofenas slopina trombocitų agregaciją, ir šis poveikis yra grįžtamas. Žmonėms ibuprofenas slopina uždegimo, tinimo ir karščiavimo sukeltą skausmą.

Eksperimentiniai duomenys rodo, kad vartojant ibuprofeną kartu su acetilsalicilo rūgštimi, jis gali konkurenciniu būdu slopinti mažų dozių acetilsalicilo rūgšties poveikį trombocitų agregacijai. Kai kurie farmakodinaminiai tyrimai parodė, kad kai vienkartinė 400 mg ibuprofeno dozė buvo vartojama 8 val. laikotarpiu iki greito atpalaidavimo acetilsalicilo rūgšties dozės (81 mg) pavartojimo arba 30 min. laikotarpiu po jos pavartojimo, nustatytas sumažėjęs acetilsalicilo rūgšties poveikis tromboksano susidarymui arba trombocitų agregacijai. Nors yra tam tikrų neaiškumų dėl šių duomenų ekstrapoliacijos klinikinėmis sąlygomis, negalima atmesti galimybės, kad nuolat ilgą laiką vartojant ibuprofeną gali sumažėti mažų dozių acetilsalicilo rūgšties kardioprotekcinis poveikis. Manoma, kad retkarčiais vartojant ibuprofeną neturėtų pasireikšti jokio kliniškai reikšmingo poveikio (žr. 4.5 skyrių).

Tikslus paracetamolio veikimo mechanizmas dar nėra visiškai aiškus, tačiau yra nemažai įrodymų, patvirtinančių jo centrinio antinociceptinio poveikio hipotezę. Įvairių biocheminių tyrimų rezultatai rodo centrinio COX-2 fermento aktyvumo slopinimą. Be to, paracetamolis gali stimuliuoti nusileidžiančiųjų 5-hidroksitriptamino (serotonino) veikimo kelių, slopinančių nociceptinio signalo perdavimą stuburo smegenyse, aktyvumą. Tyrimai parodė, kad paracetamolis yra labai silpnas periferinių COX-1 ir COX-2 izofermentų inhibitorius.

Klinikinis ibuprofeno ir paracetamolio veiksmingumas įrodytas slopinant skausmą, siejamą su galvos skausmu, dantų skausmu bei dismenorėja, ir karščiavimą; be to, veiksmingumas įrodytas tiriant pacientus, kuriuos vargino su peršalimu bei gripu susijęs skausmas ir karščiavimas, ir vertinant tokius skausmo modelius kaip gerklės skausmas, raumenų skausmas ar minkštųjų audinių pažeidimas ir nugaros skausmas.

Šis vaistinis preparatas ypač tinka gydyti skausmą, kai reikia stipresnio skausmą slopinančio poveikio nei atskirai vartojant 400 mg ibuprofeno arba 1000 mg paracetamolio, arba gali būti vartojamas kaip analgetikas, kuris slopina skausmą greičiau nei ibuprofenas.

Klinikinių duomenų, pavartojus 2 tabletes vaistinio preparato, santrauka

Buvo atlikti atsitiktinių imčių, dvigubai koduoti, placebo kontroliuojami šio derinio tyrimai, taikant ūminio danties skausmo po operacijos modelį. Tyrimai parodė, kad:

- Šis vaistinis preparatas slopina skausmą veiksmingiau nei 1000 mg paracetamolio ($p < 0,0001$) ir 400 mg ibuprofeno ($p < 0,05$), ir šis skirtumas yra kliniškai bei statistiškai reikšmingas. Vaistinis preparatas greitai pradeda veikti – per 18,3 minutės medianą pasiekiamas „patvirtintas analgetinis poveikis“. Jis pradeda veikti reikšmingai greičiau negu 400 mg ibuprofeno (23,8 minutės, $p = 0,0015$). Vartojant šį vaistinį preparatą, „stipresnis analgetinis poveikis“ pasiektas po 44,6 minutės medianos, ir tai yra reikšmingai greičiau negu vartojant 400 mg ibuprofeno (70,5 minutės, $p < 0,0001$). Šio vaistinio preparato sukelta analgezija truko reikšmingai ilgiau (9,1 valandos), palyginti su 500 mg (4 valandos) arba 1000 mg (5 valandos) paracetamolio sukelta analgezija.
- Visuotinis vaistinio preparato vertinimas parodė didelį pasitenkinimo lygį, kai 93,2 % tiriamųjų vaistinio preparato pasiekiamą skausmo malšinimą įvertino kaip „gerą“, „labai gerą“ ar „puikų“. Fiksuoto derinio vaistinis preparatas veikė žymiai geriau nei 1000 mg paracetamolio ($p < 0,0001$).

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, kontroliuojamas klinikinis šio vaistinio preparato tyrimas, gydant lėtinį kelio skausmą. Tyrimas parodė, kad:

- Šis vaistinis preparatas veiksmingiau slopina skausmą negu 1000 mg paracetamolio, vertinant trumpalaikį gydymą ($p < 0,0001$) ir ilgalaikį gydymą ($p < 0,01$).
- Visuotinis vaistinio preparato vertinimas parodė didelį pasitenkinimo lygį, kai 60,2 % tiriamųjų vaistinio preparato ilgalaikį kelio skausmo gydymą įvertino kaip „gerą“ ar „puikų“. Šis vaistinis preparatas veikė žymiai geriau nei 1000 mg paracetamolio ($p < 0,0001$).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ibuprofenas

Absorbcija

Ibuprofenas yra gerai absorbuojamas iš virškinimo trakto. Kai skrandis yra tuščias, nurijus šio vaistinio preparato, ibuprofeno koncentracija plazmoje nustatoma jau po 5 minučių, o didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 1-2 valandas. Kai šis vaistinis preparatas buvo vartojamas valgio metu, didžiausia ibuprofeno koncentracija plazmoje buvo mažesnė ir buvo pasiekta 25 minučių mediana vėliau, tačiau bendras absorbcijos laipsnis buvo toks pat.

Pasiskirstymas

Didelė dalis ibuprofeno prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Ibuprofenas difuzijos būdu patenka į sinovinį skystį. Ribotų tyrimų duomenimis, ibuprofenas labai mažomis koncentracijomis patenka į motinos pieną.

Biotransformacija

Ibuprofenas metabolizuojamas kepenyse iki dviejų pagrindinių metabolitų, kurie nepakitę arba stambių konjugatų pavidalu kartu su nedideliu nepakitusio ibuprofeno kiekiu daugiausia išskiriami per inkstus.

Eliminacija

Vaistinis preparatas greitai ir visiškai išskiriamas per inkstus. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 2 valandos.

Senyviems pacientams reikšmingų ibuprofeno farmakokinetikos savybių skirtumų nenustatyta.

Paracetamolis

Absorbcija

Paracetamolis yra lengvai absorbuojamas iš virškinimo trakto. Kai skrandis yra tuščias, nurijus šio vaistinio preparato, tam tikra paracetamolio koncentracija plazmoje nustatoma jau po 5 minučių, o didžiausia koncentracija plazmoje susidaro per 0,5-0,67 valandos. Kai šis vaistinis preparatas buvo vartojamas valgio metu, didžiausia paracetamolio koncentracija plazmoje buvo mažesnė ir buvo pasiekta 55 minučių mediana vėliau, tačiau bendras absorbcijos laipsnis buvo toks pat.

Pasiskirstymas

Esant įprastoms terapinėms koncentracijoms, prie šios veikliosios medžiagos prisijungia mažai kraujo plazmos baltymų, nors tai priklauso nuo dozės.

Biotransformacija

Paracetamolis metabolizuojamas kepenyse.

Šalutinis hidroksilintas metabolitas, kuris, dalyvaujant įvairių funkcijų oksidazėms, paprastai labai mažais kiekiais susidaro kepenyse ir yra detoksikuojamas konjuogojant jį su kepenų glutationu, perdozavus paracetamolio gali kauptis ir sukelti kepenų pažeidimą.

Eliminacija

Paracetamolis daugiausia išskiriamas su šlapimu gliukuronido ir sulfato junginių pavidalu, maždaug 10 % jo išskiriama gliutatio konjugatų pavidalu. Mažiau kaip 5 % paracetamolio išskiriama nepakitusiu pavidalu. Vidutinis pusinės eliminacijos laikas yra 3 valandos.

Senyviems pacientams reikšmingų paracetamolio farmakokinetikos savybių skirtumų nenustatyta.

Skiriant vienkartinę ar kartotines šio vaistinio preparato dozes, kartu vartojamų ibuprofeno ir paracetamolio biologinis prieinamumas ir farmakokinetinės savybės nepakinta.

Šis vaistinis preparatas yra sukurtas naudojant technologiją, kuri vienu metu išskiria tiek ibuprofeną, tiek paracetamolį, kad veikliosios medžiagos suteiktų kombinuotą poveikį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ibuprofeno ir paracetamolio toksikologinės saugumo savybės iširtos atliekant eksperimentus su gyvūnais ir įvertinus didelę klinikinę patirtį su žmonėmis. Įprastų tyrimų, kuriuose naudojami šiuo metu patvirtinti paracetamolio toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi vertinimo standartai, nėra. Vaistinių preparatų skiriančiam gydytojui aktualių naujų ikiklinikinių duomenų, kurie papildytų kituose Preparato charakteristikų santraukos skyriuose pateiktą informaciją, nėra.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska

Hidroksipropilceliuliozė

Mikrokristalinė celiuliozė

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Stearino rūgštis

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Skiepytasis makrogolio ir polivinilo alkoholio kopolimeras

Talkas

Žėručio pagrindu pagamintas perlamutrinis pigmentas
Glicerolio monokaprilokapratas
Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geleųies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Metafenex 500 mg/200 mg plėvele dengtos tabletės yra supakuotos PVC/PVdC/aliuminio lizdinėse plokštelėse po 10 arba 20 plėvele dengtų tablečių.

arba

DTPE buteliuke su MTPE dangteliu po 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19,
83-200 Starogard Gdański
Lenkija

8. REGISTRACIJOS PAųYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Lizdinė plokštelė:

LT/1/21/4805/001 – N10

LT/1/21/4805/002 – N20

Buteliukas:

LT/1/21/4805/003 – N30

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. rugsėjo 7 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2024 m. liepos 15 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>