ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Paracetamol/Ibuprofen Vale 1000 mg/ 300 mg/ 100 ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml satur 10 mg paracetamola (*Paracetamolum)* un ibuprofēna nātrija sāls dihidrātu, kas atbilst 3 mg ibuprofēna(*Ibuprofenum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:
100 ml 35 mg nātrija (0,35 mg/ml)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.
Dzidrs, bezkrāsains šķīdums bez redzamām daļiņām ar pH 6,3-7,3 un osmolalitāti 285-320 mOsmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paracetamol/Ibuprofen Vale ir indicēts pieaugušajiem īstermiņa simptomātiskai akūtu vidēji smagu sāpju ārstēšanai, ja intravenozs ievadīšanas veids tiek uzskatīts par klīniski nepieciešamu un/vai ja citi ievadīšanas veidi nav iespējami.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas
Intravenozai ievadīšanai un īslaicīgai lietošanai, ne ilgāk kā divas dienas. Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu īsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušie (ar ķermeņa masu > 50 kg)
Ievadiet vienu flakonu (100 ml) Paracetamol/Ibuprofen Vale 15 minūšu infūzijas veidā ik pēc 6 stundām, kā nepieciešams. Nepārsniedziet kopējo četru flakonu (400 ml) dienas devu, kas ir vienāda ar 4000 mg (4 g) paracetamola un 1200 mg ibuprofēna.

Pieaugušie (ar ķermeņa masu ≤50 kg)
Pieaugušajiem, kuru ķermeņa masa ir 50 kg vai mazāk, pēc svara jādozē 1,5 ml/kg deva 15 minūšu infūzijas veidā ik pēc 6 stundām, kā nepieciešams. Tas ir līdzvērtīgs maksimālajai reizes devai 75 ml (flakonā atlikušās zāles jāizmet) un kopējai dienas devai 3000 mg (3 g) paracetamola un 900 mg ibuprofēna.

Pediatriskā populācija
Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošana ir kontrindicēta bērniem vecumā līdz 18 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Īpašās populācijas
Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva jānosaka piesardzīgai, parasti sākot ar zemāko dozēšanas diapazonu, paturot prātā lielāku samazinātu aknu, nieru vai sirds funkciju, kā arī vienlaicīgas slimības vai citu zāļu terapijas biežumu.

Gados vecākiem cilvēkiem ir paaugstināts nevēlamo blakusparādību nopietnu seku risks. Ja NPL lietošana tiek uzskatīta par nepieciešamu, pēc iespējas īsāku laiku jālieto mazākā efektīvā deva. Ārstēšana ir regulāri jāpārskata un jāpārtrauc, ja nav novērojams ieguvums vai rodas nepanesamība. NPL terapijas laikā pacientam regulāri jāuzrauga asiņošana kuņģa-zarnu traktā.

Nieru darbības traucējumi
Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ibuprofēna deva jānosaka piesardzīgi. Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu nieru mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Deva jānosaka individuāli. Sākotnējā deva jāsamazina pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Devai jābūt pēc iespējas zemākai un jālieto pēc iespējas īsāku laiku, lai kontrolētu simptomus. Jānovēro nieru darbība (skatīt 4.3., 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi
Paracetamola lietošana devās, kas lielākas nekā ieteicamās, var izraisīt hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju un nāvi. Pacientiem ar papildu hepatotoksicitātes riska faktoriem, piem., hepatocelulāru mazspēju, hronisku alkoholismu, hronisku nepietiekamu uzturu (zemām glutationa rezervēm aknās) vai dehidratāciju, nedrīkst pārsniegt kopējo paracetamola dienas devu 3000 mg (3 g).

Šīs zāles ir kontrindicētas pacientiem ar smagu aknu mazspēju (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar simptomiem un/vai pazīmēm, kas norāda uz aknu disfunkciju vai ar neparastiem aknu darbības analīžu rezultātiem, jānovērtē, vai nav pierādījumu par smagāku aknu reakciju attīstību, terapija ar ibuprofēnu un Paracetamol/Ibuprofen Vale jāpārtrauc. Ja rodas klīniskas pazīmes un simptomi, kas liecina par aknu slimības rašanos, vai ja rodas sistēmiskas izpausmes (piem., eozinofīlija, izsitumi utt.), Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošana jāpārtrauc.

Lietošanas veids
Paracetamol/Ibuprofen Vale jāievada 15 minūšu intravenozas infūzijas veidā.

Lai ievilktu šķīdumu, izmantojiet 0,8 mm adatu (21. izmēra adata) un vertikāli caurduriet aizbāzni tieši norādītajā vietā.

Pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 50 kg un kuriem nav nepieciešams pilns flakons (100 ml), jāievada pareizais daudzums un atlikušais šķīdums jāizņīcina (skatīt arī 6.6. apakšpunktu).

Saistībā ar visiem infūziju šķīdumiem, kas pieejami stikla flakonos, jāatceras, ka ir nepieciešama rūpīga uzraudzība, it īpaši infūzijas beigās, neatkarīgi no ievadīšanas veida. Šī uzraudzība infūzijas beigās īpaši attiecas uz centrālo infūziju, lai izvairītos no gaisa embolijas.

4.3. Kontrindikācijas

Šīs zāles ir kontrindicēts lietošanai:
- pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret paracetamolu, ibuprofēnu, citiem NPL vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem ar smagu sirds mazspēju (NYHA IV klase);
- pacientiem ar aktīvu alkoholismu, jo hroniska pārmērīga alkohola lietošana var predisponēt pacientu hepatotoksicitātei (sastāvā esošā paracetamola dēļ);
- pacientiem, kuriem pēc acetilsalicilskābes vai citu NPL lietošanas ir bijusi astma, nātrene vai alerģiska tipa reakcijas;
- pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta asiņošanu vai perforāciju anamnēzē, kas saistīti ar iepriekšējo NPL terapiju;
- pacientam ar aktīvu vai atkārtotu peptisku čūlu/asiņošanu anamnēzē (divas vai vairākas atsevišķas apstiprinātas čūlas vai asiņošanas epizodes);

- pacientiem ar smagu aknu mazspēju vai smagu nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- pacientiem ar cerebrovaskulāru vai citu aktīvu asiņošanu;
- pacientiem ar asins recēšanas traucējumiem un stāvokļiem, kas saistīti ar paaugstinātu noslieci uz asiņošanu;
- pacientiem ar smagu dehidratāciju (ko izraisījusi vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma uzņemšana);
- grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nevēlamās blakusparādības var samazināt līdz minimumam, izmantojot mazāko efektīvo devu īsāko iespējamo laiku, kas nepieciešama simptomu kontrolei. Šīs zāles ir paredzētas īslaicīgai lietošanai, un tās nav ieteicamas lietošanai ilgāk par 2 dienām.

Jāizvairās no Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošanas vienlaicīgi ar NPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes-2 inhibitorus.

Lai izvairītos no pārdozēšanas riska,
- pārbaudiet, vai citas zāles nesatur paracetamolu,
- ievērojiet maksimālās ieteicamās devas (skatīt apakšpunktu 4.2).

Kardiovaskulārie trombotiskie notikumi
Klīniskie pētījumi liecina, ka ibuprofēna lietošana, īpaši lielās devās (2400 mg/dienā), var būt saistīta ar nelielu palielinātu arteriālās trombozes risku (piem., miokarda infarktu vai insultu). Kopumā epidemioloģiskie pētījumi neliecina, ka neliela ibuprofēna deva (piem., 1200 mg/dienā) ir saistīta ar palielinātu arteriālo trombotisko notikumu risku.

Pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju (NYHA II-III), konstatētu išēmisku sirds slimību, perifēro artēriju slimību un/vai cerebrovaskulāru slimību ar ibuprofēnu drīkst ārstēt tikai pēc rūpīgas pārbaudes un jāizvairās no lielām devām (2400 mg/dienā).

Rūpīgi jāapsver arī pirms uzsākt ilgstošu ārstēšanu pacientiem ar kardiovaskulāru notikumu riska faktoriem (piem., hipertensija, hiperlipidēmija, cukura diabēts un smēķēšana), īpaši, ja nepieciešamas lielas ibuprofēna devas (2400 mg/dienā).

Aknu darbības traucējumi
Paracetamola lietošana devās, kas lielākas, nekā ieteicamās, var izraisīt hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju un nāvi. Arī pacientiem ar pavājinātu aknu darbību vai aknu slimībām anamnēzē, kuri ilgstoši ārstējas ar ibuprofēnu vai paracetamolu, regulāri jākontrolē aknu darbība, jo ziņots, ka ibuprofēnam ir neliela un īslaicīga ietekme uz aknu enzīmiem. Pacientiem ar aknu funkcijas pasliktināšanās pazīmēm ieteicams devu samazināt. Pacientiem, kuriem attīstās smaga aknu mazspēja, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot ibuprofēnu, tāpat kā citus NPL, ziņots par smagām aknu reakcijām, ieskaitot dzelti un letāla hepatīta gadījumus, kaut arī reti. Ja izmaiņas aknu darbības analīzēs saglabājas vai tās pasliktinās, vai rodas klīniskas pazīmes un simptomi, kas atbilst aknu slimībai, vai ja rodas sistēmiskas izpausmes (piem., eozinofīlija, izsitumi utt.), ibuprofēna lietošana jāpārtrauc. Tiek ziņots, ka abas aktīvās vielas izraisa hepatotoksicitāti un pat aknu mazspēju, īpaši paracetamols.

Nieru darbības traucējumi
Paracetamolu var lietot pacientiem ar hronisku nieru slimību, nepielāgojot devu. Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu nieru mazspēju pastāv minimāls paracetamola toksicitātes risks. Tomēr attiecībā uz šo zāļu sastāvā esošo ibuprofēnu, pacientiem ar dehidratāciju, uzsākot ārstēšanu ar ibuprofēnu, jāievēro piesardzība. Divi galvenie ibuprofēna metabolīti izdalās galvenokārt ar urīnu, un nieru darbības traucējumi var izraisīt to uzkrāšanos. Tā nozīme nav zināma. Ir ziņots, ka NPL izraisa nefrotoksicitāti dažādās formās: intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms un nieru mazspēja. Nieru darbības traucējumi, lietojot ibuprofēnu, parasti ir atgriezeniski. Pacientiem ar nieru, sirds vai aknu darbības traucējumiem, tiem, kas lieto diurētiskos līdzekļus

un AKE inhibitorus, kā arī gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, jo NPL lietošana var pasliktināt nieru darbību. Šiem pacientiem deva jāsaglabā pēc iespējas zemāka, un jākontrolē nieru darbība. Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās smaga nieru mazspēja (skatīt 4.3. apakšpunktu).

AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu, pretiekaisuma zāļu un tiazīda grupas diurētisko līdzekļu kombinēta lietošana

AKE inhibējošu zāļu (AKE inhibitoru vai angiotensīna receptoru antagonistu), pretiekaisuma zāļu (NPL vai COX-2 inhibitoru) un tiazīda grupas diurētisko līdzekļu vienlaicīga lietošana palielina nieru darbības traucējumu risku. Tas attiecas uz fiksētas kombinācijas zāļu lietošanu, kuras satur vairāk kā vienu no šīs grupas zālēm. Paralēli kombinētai šo zāļu lietošanai jāveic pastiprināta kreatinīna līmeņa serumā uzraudzība, jo īpaši kombinētās terapijas sākumā. Šo trīs grupu zāļu kombinācija jālieto ar piesardzību, jo īpaši gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem.

Gados vecāki pacienti
Ieteicamā deva nav jāsamazina. Tomēr attiecībā uz ibuprofēna lietošanu ir jābūt piesardzīgam, jo to nedrīkst lietot pieaugušie vecāki par 65 gadiem, neņemot vērā blakusslimības un vienlaicīgi lietotās zāles, jo ir palielināts nelabvēlīgās ietekmes, īpaši sirds mazspējas, kuņģa-zarnu trakta čūlas un nieru darbības traucējumu rašanās risks.

Hematoloģiskā ietekme
Par asins diskrāzijām ziņots reti. Pacientiem, kuri ilgstoši ārstējas ar ibuprofēnu, regulāri jāveic hematoloģiska kontrole.

Anafilaktoīdas reakcijas
Intravenozas infūzijas laikā, kā ieteicams standarta praksē, ir nepieciešama rūpīga pacienta kontrole, īpaši infūzijas sākumā, lai noteiktu jebkādas anafilaktiskas reakcijas, ko izraisa aktīvā viela vai palīgvielas.

Ļoti reti novēro smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piem., anafilaktiskais šoks). Pēc pirmajām paaugstinātas jutības reakcijas pazīmēm pēc Paracetamol/Ibuprofen Vale ievadīšanas, terapija jāpārtrauc un jāuzsāk simptomātiska ārstēšana. Personālam jāuzsāk medicīniski nepieciešamie pasākumi atbilstoši simptomiem.

Koagulācijas traucējumi
Tāpat kā citi NPL, ibuprofēns var kavēt trombocītu agregāciju. Ir pierādīts, ka normāliem cilvēkiem ibuprofēns pagarina asiņošanas laiku (bet normas robežās). Tā kā šo ilgstošo asiņošanas efektu var pārspīlēt pacientiem ar hemostatiskiem traucējumiem, ibuprofēnu saturoši līdzekļi jālieto piesardzīgi cilvēkiem ar iekšējiem koagulācijas traucējumiem un tiem, kuri saņem antikoagulācijas terapiju. Jānovēro pacienti ar asinsreces traucējumiem vai tie, kuriem tiek veikta operācija. Īpaša medicīniskā modrība ir nepieciešama lietošanai pacientiem tūlīt pēc lielas operācijas.

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi
Lietojot visus NPL, jebkurā ārstēšanas posmā, ar vai bez iepriekšējiem simptomiem, ar vai bez iepriekšējiem kuņģa-zarnu trakta (KZT) asiņošanas gadījumiem, ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, čūlu veidošanos vai perforāciju, kas var būt letālas.

KZT asiņošanas, čūlas vai perforācijas risks ir lielāks, palielinot NPL devas, pacientiem ar čūlu slimības anamnēzē, īpaši, ja tās ir asiņojušas vai bijušas perforētas (skatīt 4.3. apakšpunktu), un gados vecākiem cilvēkiem. Šiem pacientiem jāuzsāk ārstēšana ar mazāko pieejamo devu.

Kombinēta terapija ar aizsarglīdzekļiem (piem., misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem) jāapsver šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kam nepieciešama vienlaicīga zemu devu acetilsalicilskābes lietošana, vai citām zālēm, kas varētu palielināt kuņģa-zarnu trakta risku (skatīt zemāk un 4.5. apakšpunktu). Pacientiem ar KZT toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem cilvēkiem, jo īpaši ārstēšanas sākumposmā, jāziņo par visiem neparastiem ar vēdera darbību saistītiem simptomiem (īpaši KZT asiņošanu).

Jāievēro piesardzība pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto zāles, kas var palielināt čūlas vai asiņošanas risku, tādas kā, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus, tādus kā, varfarīnu, selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai antitrombocitāros līdzekļus, tādus kā, acetilsalicilskābi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Sastāvā esošā ibuprofēna dēļ, Paracetamol/Ibuprofen Vale jālieto uzmanīgi pacientiem ar KZT slimību (čūlains kolīts, Krona slimība) anamnēzē, kā arī pacientiem ar porfīriju.

Gados vecākiem cilvēkiem ir palielināts NPL izraisīto blakusparādību biežums, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošana un perforācija, kas var būt letāla (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Šo zāļu lietošana jāpārtrauc, ja ir kādi pierādījumi par asiņošanu no kuņģa-zarnu trakta vai čūlu veidošanos.

Hipertensija
NPL lietošana var izraisīt hipertensijas sākšanos vai jau esošas hipertensijas pasliktināšanos. Pacientiem, kuri lieto antihipertensīvas zāles kopā ar NPL, var būt traucēta antihipertensīvā atbildes reakcija. Jāievēro piesardzība, nozīmējot NPL pacientiem ar hipertensiju. NPL terapijas sākumā un ar regulāriem intervāliem turpmāk rūpīgi jāuzrauga asinsspiediens.

Sirds mazspēja
Lietojot NPL, dažiem pacientiem novērota šķidruma aizture un tūska; tādēļ pacientiem ar šķidruma aizturi vai sirds mazspēju jāievēro piesardzība.

Smagas ādas reakcijas
Ļoti retos gadījumos NPL lietošana var izraisīt smagas ādas reakcijas, tādas kā, eksfoliatīvais dermatīts, toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), Stīvensa–Džonsona sindromu (SDS), kas var būt letāls un rasties bez brīdinājuma. Ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP) saistībā ar ibuprofēnu saturošiem līdzekļiem. Pacientiem ir vislielākais šo reakciju risks terapijas sākumā, reakcijas sākums lielākajā daļā gadījumu rodas pirmajā ārstēšanas mēnesī.

Pacienti jāinformē par nopietnu ādas reakciju pazīmēm un simptomiem, kā arī jāiesaka konsultēties ar ārstu, ja parādās ādas izsitumi vai citas paaugstinātas jutības pazīmes.

Izņēmuma gadījumos, vējbakas var izraisīt nopietnas ādas un mīksto audu infekciozas komplikācijas. Pagaidām nevar izslēgt NSPL veicinošo lomu šo infekciju pasliktināšanā. Tāpēc vējbaku gadījumā ieteicams izvairīties no Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošanas.

Jau esoša astma
Ibuprofēnu saturošas zāles nedrīkst lietot pacientiem, kuriem acetilsalicilskābes lietošana izraisa astmu, un jālieto piesardzīgi pacientiem ar jau esošu astmu.

Oftalmoloģiskas blakusparādības
Novērotas ar NPL lietošanu saistītas nevēlamas oftalmoloģiskas blakusparādības. Tādēļ pacientiem, kuriem ibuprofēnu saturošu zāļu lietošanas laikā attīstās redzes traucējumi, jāveic oftalmoloģiska izmeklēšana.

Aseptisks meningīts
Retos gadījumos zāļu, kas satur ibuprofēnu, terapijas laikā pacientiem novērots aseptisks meningīts.
Visdrīzāk, bet ne vienmēr, tas varētu rasties pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi (SSV) un saistaudu slimībām.

Mijiedarbība ar laboratoriskajiem izmeklējumiem
Izmantojot spēkā esošās analītiskās sistēmas, paracetamola deva neietekmē laboratoros izmeklējumus. Taču ir dažas metodes, saistībā ar kurām ietekme uz laboratoriskajiem izmeklējumiem ir iespējama:

Urīna analīzes
Paracetamols terapeitiskās devās var ietekmēt 5-hidroksi-indol-etiķskābes (5HIAA) noteikšanu, uzrādot kļūdaini pozitīvu rezultātu. Kļūdainos rādījumus var novērst, izvairoties no paracetamola lietošanas vairākas stundas pirms un urīna parauga savākšanas laikā.

Infekcijas pazīmju maskēšana
Paracetamol/Ibuprofen Vale var maskēt infekcijas simptomus, kas var novest pie novēlotas atbilstošas ārstēšanas uzsākšanas un tādējādi pasliktināt infekcijas iznākumu. Tas novērots iegūtas bakteriālas pneimonijas gadījumā un vējbaku bakteriālu komplikāciju gadījuma. Ja Paracetamol/Ibuprofen Vale tiek lietots drudža vai sāpju mazināšanai saistībā ar infekciju, ieteicams kontrolēt infekciju. Nestacionāra apstākļos, pacientam jākonsultējas ar ārstu, ja simptomi saglabājas vai pastiprinās.

Ilgstoša pretsāpju līdzekļu lietošana
Ilgstoši lietojot pretsāpju līdzekļus, var rasties galvassāpes, kuras nedrīkst ārstēt, palielinot zāļu devu.

Flukloksacilīnu
Jāievēro piesardzība, ja paracetamolu lieto vienlaikus 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 glutationa deficīta iemesliem (piemēram, hronisks alkoholisms), kā arī tiem, kuri lieto maksimālās paracetamola dienas devas. Ieteicama rūpīga uzraudzība, tostarp 5-oksoprolīna noteikšana urīnā.

Īpaša piesardzība
Ir daži pierādījumi, ka zāles, kas kavē ciklooksigenāzes/prostaglandīnu sintēzi, var izraisīt sievietes auglības pasliktināšanos, ietekmējot ovulāciju. Tas ir atgriezenisks, pārtraucot zāļu lietošanu.

Ibuprofēns jālieto tikai pēc stingra ieguvuma/riska izvērtēšanas pacientiem ar iedzimtiem porfirīna metabolisma traucējumiem (piem., akūtu intermitējošu porfīriju).

Vienlaicīgi ar NPL lietojot alkoholu, var pastiprināties ar aktīvo vielu saistītās nevēlamās blakusparādības, īpaši tās, kas skar kuņģa-zarnu traktu vai centrālo nervu sistēmu.

Jāievēro piesardzība pacientiem ar noteiktiem stāvokļiem, kuri var pasliktināties:
- pacientiem, kuriem ir alerģiska reakcija pret citām vielām, jo lietojot šīs zāles, viņiem pastāv lielāks paaugstinātas jutības reakciju risks;
- pacienti, kuriem ir siena drudzis, deguna polipi vai hroniski obstruktīvi elpošanas traucējumi, jo viņiem pastāv paaugstināts alerģiskas reakcijas rašanās risks. Tā var izpausties kā astmas lēkmes (tā saucamā pretsāpju līdzekļu astma), Kvinkes tūska vai nātrene.

Šīs zāles satur 35,06 mg nātrija 100 ml, kas ir līdzvērtīgi 1,75% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar citām zālēm, kas satur paracetamolu, ibuprofēnu, acetilsalicilskābi, salicilātus vai kopā ar citiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL), izņemot gadījumus, kad ārsts tos ir norādījis.

<u>Ibuprofēns</u>
Tāpat kā ar citiem ibuprofēnu saturošiem līdzekļiem, jāizvairās no Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošanas vienlaicīgi ar šādām kombinācijām:
- *Dikumarola grupa*: NPL var pastiprināt antikoagulantu, tādu kā, varfarīna, iedarbību. Eksperimentālie pētījumi liecina, ka ibuprofēns pastiprina varfarīna ietekmi uz asiņošanas laiku. NPL un dikumarola grupas līdzekļus metabolizē viens un tas pats enzīms CYP2C9.
- *Prettrombocītu līdzekļi*: NPL nedrīkst kombinēt ar prettrombocītu līdzekļiem, tādiem kā, tiklopidīnu, trombocītu funkcijas papildu kavēšanas dēļ (skatīt zemāk).
- *Metotreksāts*: NPL inhibē metotreksāta kanāliņu sekrēciju, kā rezultātā var rasties arī metaboliska mijiedarbība ar samazinātu metotreksāta klīrensu. Saistībā ar mazu metotreksāta devu, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jāņem vērā arī iespējamās NPL un metotreksāta mijiedarbības risks. Ikreiz, kad tiek lietota kombinēta terapija, jākontrolē nieru darbība. Ja 24 stundu laikā tiek ievadīti gan NPL, gan metotreksāts, jāievēro piesardzība, jo metotreksāta līmenis plazmā var paaugstināties, kā

rezultātā palielinās toksicitāte. Attiecīgi, lietojot lielas metotreksāta devas, vienmēr jāizvairās no NPL lietošanas nozīmēšanas.

- *Acetilsalicilskābe*: ibuprofēna un acetilsalicilskābes vienlaicīga lietošana nav ieteicama, jo ir iespējama pastiprināta nelabvēlīga ietekme. Eksperimentālie dati liecina, ka ibuprofēns konkurējoši inhibē zemu acetilsalicilskābes devu ietekmi uz trombocītu agregāciju, ja tās tiek lietotas vienlaicīgi. Lai gan pastāv neskaidrības par šo datu ekstrapolāciju klīniskajā situācijā, nevar izslēgt iespēju, ka regulāra, ilgstoša ibuprofēna lietošana var mazināt acetilsalicilskābes mazu devu kardioprotektīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka ibuprofēna neregulāra lietošana nesniedz klīniski nozīmīgu iedarbību (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- *Litijs*: ibuprofēns samazina litija nieru klīrensu, kā rezultātā litija līmenis serumā var paaugstināties. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas, ja vien nevar veikt biežas litija līmeņa serumā pārbaudes un samazināt litija devu.
- *Sirds glikozīdi*: NPL var saasināt sirds mazspēju, samazināt glomerulāro filtrāciju un paaugstināt sirds glikozīdu (piem., digoksīna) līmeni plazmā.
- *Mifepristons*: zāļu efektivitāte var samazināties nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu (NPL), tai skaitā acetilsalicilskābes, antiprostaglandīna īpašību dēļ. Ierobežoti pierādījumi liecina, ka NPL vienlaicīga lietošana prostaglandīnu ievadīšanas dienā nelabvēlīgi neietekmē mifepristona vai prostaglandīna ietekmi uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti un nemazina grūtniecības pārtraukšanas medicīnisko efektivitāti.
- *AKE inhibitori un angiotenzīna II antagonisti*: pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piem., dehidrētiem un/vai gados vecākiem pacientiem) ir paaugstināts akūtas nieru mazspējas, parasti atgriezeniskas, risks, ja terapijā tiek lietoti AKE inhibitori vai angiotenzīna II antagonisti vienlaicīgi ar NPL, ieskaitot selektīvos ciklooksigenāzes-2 inhibitorus. Tādēļ šī kombinācija pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, īpaši gados vecākiem pacientiem, jālieto uzmanīgi. Pacientiem jābūt pietiekami hidratētiem un pēc kombinētās terapijas uzsākšanas, kā arī regulāri ārstēšanas laikā, jāapsver nieru darbības pārbaude (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Bēta blokatori*: NPL neitralizē bēta-adrenoreceptorus bloķējošo zāļu antihipertensīvo iedarbību.
- *Sulfonilurīnvielas atvasinājumi*: reti ir ziņojumi par hipoglikēmiju pacientiem, kuri lieto sulfonilurīnvielas atvasinājumus, lietojot ibuprofēnu.
- *Zidovudīns*: ir pierādījumi par paaugstinātu hemartrozes un hematomas risku HIV (+) hemofilijas slimniekiem, kuri saņem vienlaicīgu ārstēšanu ar zidovudīnu un ibuprofēnu.
- *Hinolonu grupas antibiotikas*: dati par dzīvniekiem norāda, ka NPL var palielināt krampju risku, kas saistīts ar hinolonu grupas antibiotikām. Pacientiem, kuri lieto NPL un hinolonu grupas zāles, var būt paaugstināts krampju rašanās risks.
- *Tiazīdi, ar tiazīdiem saistītas zāles un cilpas diurētiskie līdzekļi*: NPL var neitralizēt furosemīda un bumetanīda diurētisko efektu, iespējams, kavējot prostaglandīnu sintēzi. Tie var arī neitralizēt tiazīdu antihipertensīvo iedarbību.
- *Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi*: vienlaicīga lietošana var izraisīt hiperkaliēmiju.
- *Aminoglikozīdi*: NPL var samazināt aminoglikozīdu izdalīšanos.
- *Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI)*: SSAI un NPL katrs rada paaugstinātu asiņošanas risku, piem., no kuņģa-zarnu trakta. Šo risku palielina kombinētā terapija. Mehānismu, iespējams, var saistīt ar samazinātu serotonīna uzņemšanu trombocītos (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- *Ciklosporīns*: domājams, ka vienlaicīga NPL un ciklosporīna lietošana var palielināt nefrotoksicitātes risku, jo nierēs samazinās prostaciklīna sintēze. Attiecīgi kombinētas ārstēšanas gadījumā nieru darbība ir rūpīgi jāuzrauga.
- *Kaptoprils*: eksperimentālie pētījumi liecina, ka ibuprofēns neitralizē kaptoprila ietekmi uz nātrija izdalīšanos.
- *Takrolims*: domājams, ka vienlaicīga NPL un takrolima lietošana palielina nefrotoksicitātes risku, jo nierēs samazinās prostaciklīna sintēze. Attiecīgi kombinētas ārstēšanas gadījumā nieru darbība ir rūpīgi jāuzrauga.
- *Kortikosteroīdi*: vienlaicīga ārstēšana palielina kuņģa-zarnu trakta čūlas vai asiņošanas risku.
- *CYP2C9 inhibitori*: vienlaicīga ibuprofēna un CYP2C9 inhibitoru lietošana var palielināt ibuprofēna (CYP2C9 substrāts) iedarbību. Pētījumā ar vorikonazolu un flukonazolu (CYP2C9 inhibitori) tika novērota palielināta S (+) - ibuprofēna iedarbība par aptuveni 80 līdz 100%. Ja vienlaicīgi tiek lietoti spēcīgi CYP2C9 inhibitori, jāapsver ibuprofēna devas samazināšana, īpaši, ja lielas ibuprofēna devas lieto vienlaicīgi ar vorikonazolu vai flukonazolu.

- *Fenitoīns*: vienlaicīgas ārstēšanas laikā ar ibuprofēnu var paaugstināties fenitoīna līmenis plazmā, tāpēc var palielināties toksicitātes risks.
- *Probenecīds un sulfinpirazons*: zāles, kas satur probenecīdu vai sulfinpirazonu, var aizkavēt ibuprofēna izdalīšanos.
- *Augu ekstrakti*: *Ginkgo biloba* var pastiprināt asiņošanas risku, lietojot vienlaicīgi ar NPL.

Paracetamols
- Probenecīds inhibē paracetamola saistīšanos ar glikuronskābi, tādējādi samazinot paracetamola klīrensu par aptuveni 2 koeficienta punktiem. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto probenecīdu, jāsamazina paracetamola deva.
- Enzīmus inducējošas zāles, tādas kā, daži pretepilepsijas līdzekļi (fenitoīns, fenobarbitāls, karbamazepīns), farmakokinētikas pētījumos samazināja paracetamola AUC plazmā līdz aptuveni 60%. Citas vielas ar enzīmus inducējošām īpašībām (t.i., rifampicīns, asinszāli saturošas zāles) arī varētu izraisīt pazeminātu paracetamola koncentrāciju. Turklāt aknu bojājuma risks ārstēšanas laikā ar maksimālo ieteicamo paracetamola devu, iespējams, ir lielāks pacientiem, kuri saņem enzīmus inducējošas zāles.
- Zidovudīns var ietekmēt paracetamola metabolismu un otrādi, kas var palielināt abu toksicitāti.
- Antikoagulanti (varfarīns) - ja paracetamolu un antikoagulantus lieto ilgstoši, deva var būt jāsamazina.
- Pacientiem, kuri saņem izoniazīdu vienu pašu vai kopā ar citām zālēm tuberkulozes ārstēšanai, ziņots par smagu hepatotoksicitāti terapeitiskās devās vai mērenu paracetamola pārdozēšanu.
- Paracetamols var ietekmēt hloramfenikola farmakokinētiku. Ja paracetamolu apvieno ar hloramfenikola injekcijas terapiju, ieteicams kontrolēt hloramfenikola līmeni plazmā.
- Etilspirts pastiprina paracetamola toksicitāti, iespējams, stimulējot no paracetamola iegūto hepatotoksisko produktu ražošanu aknās
- 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).

Ietekme uz laboratorijas testiem
Paracetamola lietošana var ietekmēt urīnskābes testus, izmantojot fosfovolframskābes metodi un cukura līmeni asinīs, izmantojot glikozes-oksidāzes-peroksidāzes metodi.

Pediatriskā populācija
Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība
Nav pieredzes par šo zāļu lietošanu cilvēkiem grūtniecības laikā. Paracetamol/Ibuprofen Vale sastāvā esošā ibuprofēna dēļ, tā lietošana ir kontrindicēta trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt zemāk).

Par ibuprofēnu

Prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var negatīvi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija vai augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati liecina, ka pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitora lietošanas grūtniecības sākumā palielinās spontāno abortu un sirds anomāliju, kā arī gastrošīzes risks. Absolūtais kardiovaskulāro malformāciju risks palielinājās no mazāk kā 1% līdz aptuveni 1,5%. Tiek uzskatīts, ka risks palielinās līdz ar devu un lietošanas ilgumu. Ir pierādīts, ka dzīvniekiem, lietojot prostaglandīnu sintēzes inhibitorus, palielinās pirms- un pēcimplantācijas zudums un pieaug embriofetālā letalitāte. Turklāt ir ziņots par palielinātu dažādu, tostarp sirds un asinsvadu malformāciju sastopamības biežumu dzīvniekiem, kuriem organoģenēzes periodā tika lietots prostaglandīnu sintēzes inhibitors.

Sākot no 20. grūtniecības nedēļas, šo zāļu 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 kurām lielākā daļa izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Tādēļ Paracetamol/Ibuprofen Vale nedrīkst lietot pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Paracetamol/Ibuprofen Vale lieto sieviete, kura plāno grūtniecību, vai arī ir pirmajā un otrajā grūtniecības trimestrī, devai jābūt pēc iespējas mazākai, bet terapijas ilgumam - pēc iespējas īsākam. Pēc Paracetamol/Ibuprofen Vale iedarbības vairākas dienas, sākot no 20. grūtniecības nedēļas, jāapsver oligohidramnija un *ductus arteriosus* sašaurināšanās pirmsdzemdību uzraudzība. Ja konstatē oligohidramniju vai *ductus arteriosus* sašaurināšanos, Paracetamol/Ibuprofen Vale lietošana ir jāpārtrauc.

Grūtniecības trešajā trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var izraisīt:
- kardiopulmonālu toksicitāti (ar priekšlaicīgu ductus arteriosus slēgšanos un plaušu hipertensiju);
- nieru darbības traucējumus (skatīt iepriekš);

mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās var radīt:
- iespējamu asiņošanas laika pagarināšanos, antiagregācijas iedarbību, kas var rasties, pat lietojot ļoti mazas devas;
- dzemdes kontrakciju nomākumu, kas var izraisīt aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Līdz ar to Paracetamol/Ibuprofen Vale ir kontrindicēts grūtniecības trešajā trimestrī (skatīt 4.3. un 5.3. apakšpunktu).

Par paracetamolu
Liela daļa datu par grūtniecēm, kuras lieto paracetamolu, neliecina par malformāciju vai embrija/jaundzimušā toksicitāti. Epidemioloģiskie pētījumu rezultāti par neiroloģisko attīstību bērniem, kas *in utero* pakļauti paracetamola iedarbībai, nav viennozīmīgi. Ja klīniski nepieciešams, paracetamolu var lietot grūtniecības laikā, tomēr jālieto vismazākā efektīvā deva pēc iespējas īsāku laiku un pēc iespējas retāk.

Barošana ar krūti
Paracetamols izdalās mātes pienā, bet tā izdalīšanās apjoms nav klīniski nozīmīgs un pieejamie publicētie dati neliecina par kontrindikācijām barošanai ar krūti, ja netiek pārsniegta ieteiktā deva.

Ibuprofēns un tā metabolīti nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Lietojot terapeitiskās devas īslaicīgi, ir maz ticams risks ietekmei uz zīdaini.

Ņemot vērā iepriekšminētos pierādījumus, nav nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti īslaicīgi lietojot šīs zāles ieteicamajā devā.

Fertilitāte
Zāļu lietošana var pasliktināt sieviešu auglību, un lietošana nav ieteicama sievietēm, kuras mēģina palikt stāvoklī. Sievietēm, kurām ir grūtības palikt stāvoklī vai kurām tiek veikta neauglības izmeklēšana, jāapsver zāļu lietošaans pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pēc NPL lietošanas ir iespējamas tādas nevēlamas blakusparādības kā reibonis, miegainība, nogurums un redzes traucējumi. Ja pacients to novēro, tad viņš nedrīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Klīniskie pētījumi ar Paracetamol/Ibuprofen Vale un 500 mg paracetamola/150 mg ibuprofēna apvalkotām tabletēm nav norādījuši uz citām nevēlamām blakusparādībām, izņemot tām, kas novērotas lietojot paracetamolu vai ibuprofēnu atsevišķi.

Nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk, izmantojot MedDRA terminus pēc orgānu sistēmu klases un absolūtā biežuma:

Ļoti bieži (≥1 / 10); bieži (no ≥1 / 100 līdz <1/10); retāk (no ≥1 / 1000 līdz <1/100); reti (no ≥1 / 10 000 līdz <1/1000); ļoti reti (<1/10 000); biežums "nav zināmi" (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Infekcijas un infestācijas	**Ļoti reti:** aprakstīts ar infekciju saistītā iekaisuma paasinājums (piem., nekritizējošā fascīta attīstība), kas sakrīt ar NPL lietošanu.
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	**Retāk**: samazināta hemoglobīna koncentrācija un hematokrīts. Lai gan saistība nav noskaidrota, ziņots par asiņošanas epizodēm (piem., deguna asiņošanu, menorāģiju) terapijas laikā ar šīm zālēm. **Ļoti reti**: pēc ibuprofēna lietošanas ziņots par hematopoētiskiem traucējumiem (agranulocitozi, anēmiju, aplastisko anēmiju, hemolītisko anēmiju, leikopēniju, neitropēniju, pancitopēniju un trombocitopēniju ar vai bez purpuras), kuriem var nebūt cēloņsakarība ar šīm zālēm.
Imūnās sistēmas traucējumi	**Ļoti reti**: ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp izsitumiem uz ādas un krustenisko jutību ar simpatomimētiskiem līdzekļiem. **Retāk**: ziņots par citām alerģiskām reakcijām, bet cēloņsakarība nav noteikta: seruma slimība, sarkanās vilkēdes sindroms, Henoha- Šēnleina vaskulīts, angioedēma.
Vielmaiņas un uztures traucējumi	**Ļoti reti**: metabolās acidozes gadījumā cēloņsakarība nav skaidra, jo tika lietots vairāk par vienām zālēm. Par metabolo acidozi ziņots pēc 75 g paracetamola, 1,95 g acetilsalicilskābes un neliela daudzuma mājas tīrīšanas šķidruma norīšanas. Pacientam anamnēzē bijuši krampji, kas saskaņā ar autoru ziņojumu varēja veicināt metabolai acidozei raksturīgo laktāta līmeņa palielināšanos. Ar vielmaiņu saistītās blakusparādības ietver hipokaliēmiju. Ziņots par ar vielmaiņu saistītām blakusparādībām, tostarp, metabolo acidozi, pēc smagas paracetamola pārdozēšanas. **Retāk**: ginekomastija, hipoglikēmiska reakcija.
Nervu sistēmas traucējumi	**Bieži**: reibonis, galvassāpes, nervozitāte. **Retāk**: depresija, bezmiegs, apjukums, emocionāla labilitāte, miegainība, aseptiskais meningīts ar drudzi un komu. **Reti**: parestēzija, halucinācijas, murgi. **Ļoti reti**: paradoksāla stimulācija, optiskais neirīts, psihomotori traucējumi, ekstrapiramidāli simptomi, trīce un krampji.
Acu bojājumi	**Retāk**: ziņots par ambliopiju (neskaidra un/vai pasliktināta redze, skotoma un/vai izmainīta krāsu uztvere), kas parasti ir atgriezeniska pēc terapijas pārtraukšanas. Pacientiem, kuriem ir sūdzības par acu bojājumiem, jāveic oftalmoloģiskā pārbaude, kas ietver centrālo redzes lauku.
Ausu un labirinta bojājumi	**Ļoti reti**: vertigo. **Bieži**: tinnīts (zālēm, kuras satur ibuprofēnu)
Sirds funkcijas traucējumi	**Bieži**: tūska, šķidruma aizture; šķidruma aizture parasti nekavējoties reaģē uz zāļu lietošanas pārtraukšanu. **Ļoti reti**: ziņots par sirdsklauvēm; tahikardiju; aritmiju un citiem sirds ritma traucējumiem. Saistībā ar NPL lietošanu ziņots par hipertensiju un sirds mazspēju.
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu	**Retāk**: sabiezināts elpošanas sistēmas sekrēts. Bērniem, kuriem veikta tonsillektomija, ziņots par stridoru. Ziņots par hipoksēmiju.

kurvja un videnes slimības	**Ļoti reti**: elpošanas sistēmas blakusparādības, tostarp: astma, astmas paasinājums, bronhospazmas un dispnoja.
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	**Bieži**: sāpes vēderā, caureja, dispepsija, slikta dūša, diskomforta sajūta vēderā un vemšana, gāzu uzkrāšanās un aizcietējumi, neliels asins zudums no kuņģa-zarnu trakta, kas, izņēmuma gadījumos, var izraisīt anēmiju. **Retāk**: peptiska/kuņģa zarnu trakta čūla, perforācija vai asiņošana no kuņģa-zarnu trakta ar melēnas un hematemēzes simptomiem, dažkārt letāliem, jo īpaši gados vecākiem pacientiem. Pēc lietošanas ziņots par čūlainu stomatītu, čūlainā kolīta un Krona slimības paasināšanos. Retāk novērots gastrīts un ziņots par pankreatītu. Ziņots par ar skābi saistīto peptisku slimību. **Ļoti reti:** ezofagīts, zarnu diafragmai līdzīgu striktūru veidošanās.
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	**Ļoti reti**: aknu bojājums, īpaši ilgstošas terapijas gadījumā, aknu mazspēja. Aknu darbības traucējumi, hepatīts un dzelte. Paracetamola pārdozēšana var izraisīt akūtu aknu mazspēju, aknu mazspēju, aknu nekrozi un aknu bojājumus.
Ādas un zemādas audu bojājumi	**Bieži**: izsitumi (tostarp makulopapulāri izsitumi), nieze. **Ļoti reti:** alopēcija. Hiperhidroze, purpura un fotosensitivitāte. Eksfoliatīvas dermatozes. Bullozas reakcijas, ieskaitot daudzformu eritēmu, Stīvensa Džonsona sindromu un toksisku epidermas nekrolīzi. Ļoti reti ir ziņots par nopietnām ādas reakcijām. Izņēmuma gadījumos vējbaku infekcijas laikā var rasties smagas ādas infekcijas un mīksto audu komplikācijas. **Nav zināmi:** zāļu reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms), akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AĢEP).
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	**Retāk**: urīna aizture. **Reti:** nieru audu bojājumi (papilāru nekroze), īpaši ilgstošas terapijas gadījumā. **Ļoti reti**: dažādu formu nefrotoksicitāte, tostarp intersticiāls nefrīts, nefrotiskais sindroms, akūta un hroniska nieru mazspēja. Visbiežāk nevēlamās nieru blakusparādības novēro pēc pārdozēšanas, hroniskas nepareizas lietošanas (nereti kopā ar vairākiem analgētiskiem līdzekļiem) vai saistībā ar paracetamola izraisītu hepatotoksicitāti. Akūta tubulāra nekroze parasti parādās saistībā ar aknu mazspēju, taču retos gadījumos novērota atsevišķi. Ar hronisku paracetamola lietošanu saistīta arī iespējamā nieru šūnu karcinomas riska palielināšanās. Viena gadījuma kontrolēts pētījums pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā liecināja par to, ka ilgtermiņa paracetamola lietošana var būtiski palielināt nieru slimības beigu stadijas risku pacientiem, kuri lieto vairāk par 1 000 mg dienā.
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	**Retāk:** pireksija. **Ļoti reti**: nogurums un savārgums.
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	**Retāk:** ziņots par post-operatīvu asiņošanu pēc tonsillektomijas.
Izmeklējumi	**Bieži**: lietojot paracetamolu, palielināts alanīna aminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis un izmainītas aknu darbības analīzes. Palielināta kreatinīna un urīnskābes koncentrācija asinīs. **Retāk**: palielināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, palielināts alkalīna fosfatāzes līmenis asinīs, palielināts kreatīnfosfokināzes līmenis. Samazināts hemoglobīna līmenis un palielināts trombocītu skaits. **Reti:** palielināts urīnskābes līmenis asinīs.

Klīniskie pētījumi norāda uz ibuprofēna lietošanas, īpaši lielu devu (2400 mg/dienā) iespējamo saistību ar nelielu paaugstinātu arteriālās trombozes epizožu attīstības risku (piem., miokarda infarkta vai insulta iespēju) (skatīt 4.4.apakšpunktu).

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 jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi
Paracetamols
Paracetamola pārdozēšana var izraisīt aknu bojājumu un pat mazspēju. Paracetamola pārdozēšanas simptomi pirmajās 24 stundās ir bālums, slikta dūša, vemšana, anoreksija un sāpes vēderā. Aknu bojājuma simptomi var parādīties 12 līdz 48 stundas pēc zāļu lietošanas. Var būt glikozes metabolisma traucējumi un metaboliska acidoze. Smagas saindēšanās gadījumā aknu mazspēja var progresēt līdz encefalopātijai, komai un nāvei. Akūta nieru mazspēja ar akūtu kanāliņu nekrozi var veidoties arī bez smaga aknu bojājuma. Ir ziņots par sirds aritmijas gadījumiem. Aknu bojājums iespējams pieaugušajiem, kas iedzēruši 10g vai vairāk paracetamola, toksisko metabolītu pārmērīga daudzuma dēļ.

Ibuprofēns
Simptomi var būt slikta dūša, sāpes vēderā un vemšana, reibonis, krampji un retos gadījumos samaņas zudums. Klīniskās ibuprofēna pārdozēšanas pazīmes ir centrālās nervu sistēmas darbības un elpošanas sistēmas nomākums.

Nopietnas saindēšanās gadījumā var rasties metaboliskā acidoze.

Terapija
Paracetamols
Nekavējoša terapija paracetamola pārdozēšanas gadījumā ir ļoti nozīmīga, neskatoties uz agrīnu simptomu trūkumu, ņemot vērā iespējamo aknu bojājumu risku, kas parādās pēc dažu stundu vai pat dienu aizkavēšanās. Neatliekama medicīniskā palīdzība ir nepieciešama ikvienam pacientam, kurš lietojis 7,5 g paracetamola vai vairāk iepriekšējo 4 stundu laikā. Jāapsver kuņģa skalošanas nepieciešamība. Pēc iespējas ātrāk jāuzsāk specifisku antidotu, tādu kā acetilcisteīns (intravenozi) vai metionīns (iekšķīgi), lietošana, lai nepieļautu aknu bojājumus.

Acetilcisteīns ir visefektīvākais, ja to izmanto pirmo 8 stundu laikā pēc iekšķīgas lietošanas, un šī iedarbība pakāpeniski samazinās 8 līdz 16 stundu laikā. Tika uzskatīts, ka terapijas sākšana vairāk nekā pēc 15 stundām kopš pārdozēšanas nedod pozitīvu ieguvumu un iespējams var paasināt aknu encefalopātijas risku.
Tomēr pierādīts, ka vēlīna šo zāļu administrēšana ir droša. Pētījumi ar pacientiem, kuri tika ārstēti līdz pat 36 stundām pēc pārdozēšanas, liecina par to, ka labvēlīgu ietekmi var panākt arī pēc 15 stundām. Turklāt pierādīts, ka intravenoza acetilcisteīna ievadīšana pacientiem, kuriem jau bija attīstījusies fulminanta aknu mazspēja, samazina saslimstību un mirstību.

Sākuma devu 150 mg/kg acetilcisteīna un 200 ml 5% glikozi ievada intravenozi 15 minūšu laikā, kam seko i.v. infūzija 50 mg/kg un 500 ml 5% glikozes, ko ievada 4 stundu laikā, un tad 100 mg/kg un 1 l 5% glikozes, ko ievada 16 stundu laikā. I.v. šķidruma apjoms bērniem ir jāpielāgo.

Metionīnu lieto iekšķīgi 2,5 g ik pēc 4 stundām līdz pat 10g. Metionīna terapija ir jāuzsāk 10 stundu laika pēc paracetamola lietošanas, pretējā gadījumā tas nebūs efektīvs un var paasināt aknu bojājumu.

Smagu simptomu pazīmes var nebūt manāmas līdz pat 4 līdz 5 stundām pēc pārdozēšanas, tādēļ pacienti cieši jānovēro ilgāku laika periodu.

Ibuprofēns

Ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai, un tai jāietver tīru elpceļu uzturēšana un sirds un dzīvībai svarīgo pazīmju uzraudzība, līdz tā ir stabila. Kuņģa skalošana ir ieteicama tikai 60 minūšu laikā pēc dzīvībai bīstamas devas lietošanas. Tā kā zāles ir skābas un izdalās ar urīnu, teorētiski ir izdevīgi ievadīt sārmu un izraisīt diurēzi. Papildus atbalsta pasākumiem iekšķīgi lietojamas aktīvās ogles lietošana var palīdzēt samazināt ibuprofēna tablešu absorbciju un reabsorbciju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretsāpju un pretdrudža līdzekļi, anilīna atvasinājumi; **ATĶ kods:** N02BE51

Darbības mehānisms
Lai gan precīza paracetamola analgētiskās iedarbības norises vieta un mehānisms nav zināms, šķiet tas rada pretsāpju iedarbību, paaugstinot sāpju slieksni. Iespējamais darbības mehānisms var ietvert slāpekļa oksīda pārejas nomākumu ar pastarpinātu ar dažādiem neiroreceptoriem, tostarp N-metil-D-aspartātu un P vielu.

Ibuprofēns ir propionskābes atvasinājums ar pretiekaisuma, pretsāpju un pretdrudža iedarbību. Šo zāļu terapeitiskā iedarbība, tāpat kā NPL, izriet no spējas inhibēt ciklooksigenāzes enzīmus, kas veicina prostaglandīnu sintēzes samazināšanos.

Eksperimentālie dati ļauj domāt, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā ibuprofēns varētu konkurējoši inhibēt nelielās devās lietotas acetilsalicilskābes ietekmi uz trombocītu agregāciju. Daži farmakodinamikas pētījumi norāda uz to, ka 8 h pirms vai 30 min pēc tūlītējas darbības acetilsalicilskābes (81 mg) lietošanas vienreizējas devas veidā lietoja 400 mg ibuprofēna, novēroja samazinātu acetilsalicilskābes efektu uz tromboksāna veidošanos vai trombocītu agregāciju. Kaut arī pastāv šaubas par šo datu ekstrapolēšanu uz klīnisko situāciju, nav izslēdzama iespēja, ka ibuprofēna regulāra ilglaicīga lietošana var samazināt nelielu acetilsalicilskābes devu kardioaizsargājošo efektu. Klīniski nozīmīgs efekts ibuprofēna neregulāras lietošanas gadījumā nav paredzams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Klīniskie pētījumi
Paracetamol/Ibuprofen Vale klīniskie pētījumi neietvēra 65 gadus vecus un vecākus pacientus, lai noteiktu, vai tie atšķirīgi reaģē nekā jaunāki cilvēki.

III fāzes efektivitātes pētījumā ar 276 pacientiem ar vieglām vai vidēji smagām sāpēm pēc bunionektomijas operācijas Paracetamol/Ibuprofen Vale vairāk samazināja sāpes nekā placebo vai salīdzināmas paracetamola vai ibuprofēna devas atsevišķi.

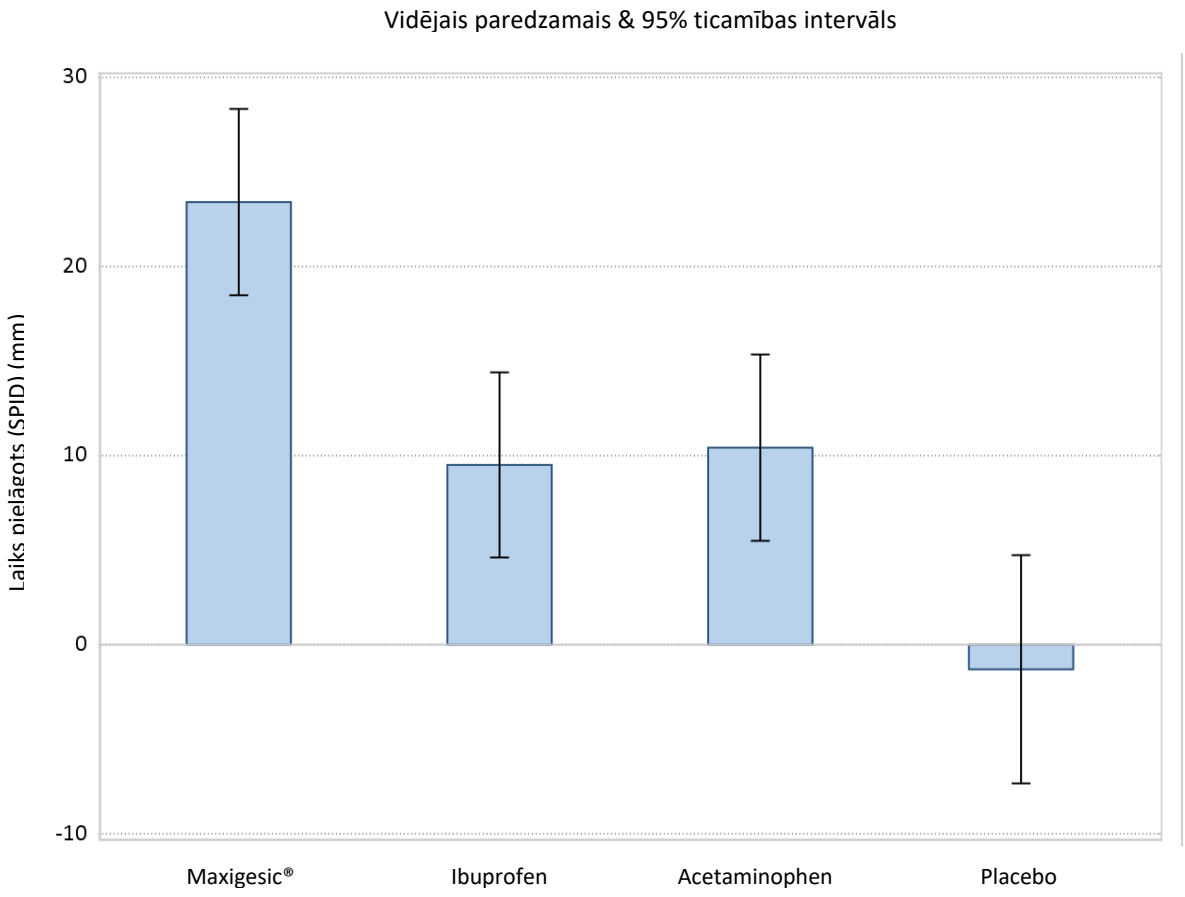
Laika ziņā koriģēto sāpju intensitātes starpības (*Summed Pain Intensity Difference*-SPID) 0–48 stundu analīze parādīja, ka Paracetamol/Ibuprofen Vale (vidējais = 23,41, SE = 2,50) nodrošina efektīvāku sāpju mazināšanu nekā placebo (vidējais = -1,30, SE = 3,07), paracetamols (vidējais = 10,42, SE = 2,50) vai ibuprofēns (vidējais = 9,51, SE = 2,49), ar augstu statistiskās nozīmības līmeni (p <0,001).

1. tabula. Ar laiku koriģētā SPID (0–48 stundas) kopsavilkums ārstēšanas grupai.

	Paracetamol/Ibuprofen Vale	**ibuprofēns**	**paracetamols**	**placebo**
	N=75	**N=76**	**N=75**	**N=50**
N	75	76	75	50
Vidējais (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Mediānais	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Vidējais paredzamais (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)

	Paracetamol/Ibuprofen Vale	ibuprofēns	paracetamols	placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
95% Ticamības intervāls	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Paredzamā atšķirība (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% Ticamības intervāls	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
p-vērtība	-	<0,001	<0,001	<0,001

1. attēls: ar laiku pielāgots $SPID_{48}$ līdz pirmajai glābšanas zāļu devai



Note: Acetaminophen = paracetamols

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Paracetamol/Ibuprofen Vale ievada 15 minūšu infūzijas veidā, un katras aktīvās vielas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta infūzijas beigās. Divas aktīvās vielas Paracetamol/Ibuprofen Vale sastāvā sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā vienā un tajā pašā laika posmā, un tām ir līdzīgs eliminācijas pusperiods plazmā (paracetamols 2,39 ± 0,27 stundas, ibuprofēns 1,88 ± 0,28 stundas).

Paracetamol/Ibuprofen Vale farmakokinētiskie parametri, kas noteikti pētījumā ar 29 veseliem brīvprātīgajiem, ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Paracetamola un ibuprofēna vidējie (SD) farmakokinētiskie parametri katrā ārstēšanas grupā.

	Ārstēšana (Vidējais ± SD)			
Paracetamols	**Paracetamol/ Ibuprofen Vale i.v. infūzija, 15 min**	**Paracetamols i.v. i.v. infūzija, 15 min**	**Paracetamol/ Ibuprofen Vale puse devas i.v. infūzija, 15 min**	**Paracetamol/ Ibuprofen tabletes iekšķīgai lietošanai**
C_{max} (ng/mL)	26709,57 ± 5814,74	26236,06 ± 5430,52	12880,39 ± 2553,15	14907,16 ± 6255,10
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	37553,97 ± 9816,96	35846,20 ± 8734.15	18327,40 ± 4758,34	34980,80 ± 9430,21
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	39419,95 ± 10630,63	3765143, ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
T_{max} (h)	0,25 (infūzijas beigas)	0,25 (infūzijas beigas)	0,25 (infūzijas beigas)	0,73 ± 0,42
$t_{1/2}$ (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
Ibuprofēns	**Paracetamol/ Ibuprofen Vale i.v. infūzija, 15 min**	**Ibuprofēns i.v. i.v. infūzija, 15 min**	**Paracetamol/ Ibuprofen Vale puse devas i.v. infūzija, 15 min**	**Paracetamol/ Ibuprofen tabletes iekšķīgai lietošanai**
C_{max} (ng/mL)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
T_{max} (h)	0,25 (infūzijas beigas)	0,25 (infūzijas beigas)	0,25 (infūzijas beigas)	1,49 ± 0,89
$t_{1/2}$ (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Piezīme: Paracetamol/Ibuprofen tabletes = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg apvalkotās tabletes.

Farmakokinētiskie parametri bija līdzīgi pēc vienreizējas Paracetamol/Ibuprofen Vale devas ievadīšanas intravenozi vai iekšķīgi, izņemot intravenozās zāļu formas C_{max} bija divreiz lielāka nekā iekšķīgi lietojamai zāļu formai un, kā bija gaidīts, T_{max} pēc intravenozas ievadīšanas tika sasniegts daudz ātrāk (15 minūtes) nekā ar iekšķīgi lietojamu zāļu formu.

Izkliede
Paracetamols tiek izkliedēts vairumā organisma audu.
Ibuprofēna piesaiste plazmas olbaltumvielām ir augsta (aptuveni 90-99%).

Biotransformācija
Paracetamols tiek plaši metabolizēts aknās un izvadīts urīnā, galvenokārt neaktīvu glikuronīdu un sulfāta konjugātu formā. Mazāk kā 5% tiek izvadīti neizmainītā formā. Paracetamola metabolīti ietver otršķirīgu hidroksilētu starpproduktu, kam ir hepatoksiska iedarbība. Šis aktīvais starpmetabolīts tiek detoksicēts ar glutationīnu, tomēr tas var uzkrāties pēc paracetamola pārdozēšanas, un, ja to neārstē, tas var izraisīt smagus un pat neatgriezeniskus aknu bojājumus.

Ibuprofēns tiek plaši metabolizēts aknās līdz neaktīviem metabolītiem, galvenokārt glikuronidācijas veidā.

Vienas devas klīniskajā pētījumā veseliem brīvprātīgajiem tukšā dūšā tika novērtēta ibuprofēna ietekme uz paracetamola oksidatīvo metabolismu. Pētījuma rezultāti norādīja, ka ibuprofēns nemaina paracetamola daudzumu, kas tiek pakļauts oksidatīvajam metabolismam, jo paracetamola un tā metabolītu (merkapturāta-, cisteīna-, glikuronīda- un sulfāt-paracetamolu) daudzums bija līdzīgs, lietojot vienu pašu paracetamolu vai vienlaicīgi ar ibuprofēnu (kā fiksēta kombinācija).

Eliminācija

Paracetamola eliminācijas pusperiods ir robežās no 1 līdz 3 stundām.

Neaktīvie metabolīti un neliels daudzums neizmainīta ibuprofēna tiek strauji un pilnībā izvadīti no organisma caur nierēm, 95% no lietotās devas izvadās ar urīnu četru stundu laikā pēc lietošanas. Ibuprofēna eliminācijas pusperiods ir robežās no 1,9 līdz 2,2 stundām.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vienas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kas veikti ar žurkām, paracetamola un ibuprofēna vienlaicīga lietošana attiecībās, kas atbilst Paracetamol/Ibuprofen Vale (t.i., paracetamola un ibuprofēna attiecībai 3,3 pret 1) un devu līmeņi, kas aptuveni vienādi ar tiem, ko pacienti saņemtu, lietojot Paracetamol/Ibuprofen Vale maksimālajā ieteicamajā devā, nepalielināja KZT vai nieru toksicitātes risku.

Vienreizējas intravenozas vai perivenozas Paracetamol/Ibuprofen Vale devas iedarbība akūta lokāla kairinājuma pētījumā ar vīriešu dzimtes trušiem parādīja, ka Paracetamol/Ibuprofen Vale maz iedarbojas uz vietēju kairinājumu, ja to ievada intravenozi ieteicamajās devās. Turklāt, veicot *in vitro* saderības novērtējumu asinīs, ar Paracetamol/Ibuprofen Vale netika novērota papildu hemolīze, flokulācijas/nogulsnēšanās plazmā vai trombocītu agregācija nekā ar paracetamolu i.v. vai ibuprofēnu i.v. atsevišķi.

Ibuprofēns
Ibuprofēna subhroniska un hroniska toksicitāte eksperimentos ar dzīvniekiem galvenokārt tika novērota kā bojājumi un čūlas kuņģa-zarnu traktā. *In vitro* un *in vivo* pētījumi nesniedza klīniski nozīmīgus pierādījumus par ibuprofēna mutagēno potenciālu. Pētījumos ar žurkām un pelēm netika atrasti pierādījumi par ibuprofēna kancerogēno iedarbību. Ibuprofēns izraisīja ovulācijas kavēšanas trušiem, kā arī traucēja implantāciju dažādām dzīvnieku sugām (trušiem, žurkām, pelēm). Eksperimentālie pētījumi parādīja, ka ibuprofēns šķērso placentu. Lietojot mātei toksiskas devas, tika novērots palielināts malformāciju (kambaru starpsienas defektu) biežums.

Paracetamols
Paracetamols hepatotoksiskās devās pelēm un žurkām uzrādīja genotoksisku un kancerogēnu potenciālu (aknu un urīnpūšļa audzēji). Tomēr tiek uzskatīts, ka šī genotoksiskā un kancerogēnā darbība ir saistīta ar paracetamola metabolisma izmaiņām lielās devās/koncentrācijās un nerada risku klīniskai lietošanai.

Parastie pētījumi, izmantojot pašreiz pieņemtos reproduktīvās toksicitātes un attīstības toksicitātes standartus, nav pieejami.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cisteīna hidrohlorīda monohidrāts
Dinātrija fosfāta dihidrāts
Mannīts
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām.

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēl, šīs zāles nedrīkst sajaukt kopā ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Neatdzesēt un nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Paracetamol/Ibuprofen Vale pieejams 100 ml caurspīdīga II tipa stikla flakonos, kas aizvākoti ar pelēku brombutilgumijas aizbāzni un noplēšamu alumīnija vāciņu, iepakojumos pa 10 flakoniem.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pirms šķīduma lietošana, vizuāli pārbaudiet Paracetamol/Ibuprofen Vale, vai tajā nav daļiņu un vai nav krāsas izmaiņas. Ja tiek novērotas necaurspīdīgas daļiņas, krāsas izmaiņa vai citas svešas daļiņas, šķīdumu nedrīkst lietot.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt ar šķīdinātājiem. Ja vienai devai nepieciešams mazāk par visu flakonu, jāievada pareizais daudzums un atlikušais šķīdums jāiznīcina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Paracetamol/Ibuprofen Vale jālieto tikai vienam pacientam vienā reizē. Tas nesatur antibakteriālus konservantus. Neizlietotais šķīdums jāiznīcina.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Vale Pharmaceuticals Limited,
3 Anglesea Street,
Clonmel, Co. Tipperary,
E91 D6C5,
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

20-0103

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2020. gada 16. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023