

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Metafen, 200 mg + 325 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 200 mg ibuprofenu (*Ibuprofenum*) i 325 mg paracetamolu (*Paracetamolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe lub prawie białe tabletki niepowlekane, owalne, z wytłoczonym napisem „Metafen” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Metafen działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo i przeciwzapalnie.

Wskazania do stosowania:

- bóle różnego pochodzenia, w tym:
 - bóle głowy
 - migrena
 - bóle menstruacyjne
 - bóle zębów
 - bóle mięśni
 - bóle kości i stawów
 - bóle lędźwiowo-krzyżowe
 - bóle pourazowe
 - nerwobóle
- gorączka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecane jest następujące dawkowanie produktu leczniczego Metafen:

- Dorośli: jednorazowo 1 lub 2 tabletki.

W razie konieczności dawkę można powtarzać do trzech razy na dobę.

Nie stosować więcej niż 6 tabletek na dobę.

- Młodzież w wieku powyżej 12 lat: jednorazowo 1 tabletkę.

W razie konieczności dawkę można powtarzać do trzech razy na dobę.

Nie stosować więcej niż 3 tabletki na dobę.

Do stosowania krótkotrwałego.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają, lub gdy konieczne jest stosowanie produktu przez okres dłuższy niż 3 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku: modyfikacja dawkowania nie jest wymagana (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku zwiększone jest ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań działań niepożądanych. Podczas stosowania leków z grupy NLPZ pacjentów należy regularnie monitorować w kierunku krwawienia z układu pokarmowego.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Metafen należy przyjmować po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Nadwrażliwość na leki z grupy NLPZ, w tym kwas acetylosalicylowy; występowanie w wywiadzie astmy aspirynowej, obrzęku naczynioruchowego, skurczu oskrzeli, nieżytu błony śluzowej nosa lub pokrzywki, związanych z przyjmowaniem kwasu acetylosalicylowego lub innych leków z grupy NLPZ
- Ciężka niewydolność nerek i (lub) wątroby
- Choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy (czynna lub w wywiadzie); perforacja lub krwawienia, również te występujące po zastosowaniu leków z grupy NLPZ
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze
- Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego, tachykardia, dławica piersiowa
- Ciężka niewydolność serca (klasa IV wg *New York Heart Association* (NYHA))
- Cięża i karmienie piersią
- Skaza krwotoczna oraz przyjmowanie leków przeciwzakrzepowych
- Zatrzymanie moczu
- Wrodzony niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej
- U dzieci w wieku poniżej 12 lat
- Choroba alkoholowa

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Jednoczesne przyjmowanie innych leków z grupy NLPZ, w tym inhibitorów COX-2 i kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej większej niż 75 mg – zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy Metafen zawiera paracetamol. Należy sprawdzić, czy inne przyjmowane produkty lecznicze nie zawierają paracetamolu. Jednoczesne przyjmowanie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol może prowadzić do przedawkowania i zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).

Notowano przypadki kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową (HAGMA, ang. *high anion gap metabolic acidosis*) spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową u pacjentów z ciężką chorobą, taką jak ciężkie zaburzenie czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem lub z innymi źródłami niedoboru glutationu (np. przewlekły alkoholizm), leczonych paracetamolem w dawce terapeutycznej stosowanym przez dłuższy czas, lub skojarzeniem paracetamolu i flukloksacyliny. Jeśli podejrzewa się występowanie HAGMA spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zaleca się natychmiastowe przerwanie przyjmowania paracetamolu i ścisłą

obserwację pacjenta. Pomiar 5-oksoproliny moczowej może być przydatny do identyfikacji kwasicy piroglutaminowej jako głównej przyczyny HAGMA u pacjentów z wieloma czynnikami ryzyka.

Jednoczesne, długotrwałe stosowanie różnych leków o działaniu przeciwbólowym może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności (nefropatia postanalgetyczna).

Istnieje ryzyko zaburzenia czynności nerek u odwodnionej młodzieży.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów, u których występują:

- zaburzenie czynności wątroby i (lub) nerek oraz układu krążenia; u pacjentów, u których występują wymienione zaburzenia należy stosować dawki skuteczne, możliwie jak najmniejsze, z jednoczesnym monitorowaniem czynności wątroby i (lub) nerek oraz układu krążenia,
- astma oskrzelowa lub alergia - zażycie produktu leczniczego może spowodować skurcz oskrzeli,
- toczeń rumieniowaty układowy oraz mieszana choroba tkanki łącznej - występuje zwiększone ryzyko rozwoju jałowego zapalenia opon mózgowych,
- choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna) - może dojść do nasilenia objawów,
- zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca w wywiadzie - może dojść do zatrzymania płynów w organizmie z powodu pogorszenia czynności nerek,
- jednoczesne zażywanie leków przeciwzakrzepowych lub zaburzenia krzepnięcia krwi - ibuprofen może przedłużyć czas krwawienia.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat istnieje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, niż u pacjentów młodszych.

Ryzyko działań niepożądanych można zmniejszyć, stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez najkrótszy możliwy czas niezbędny do kontrolowania objawów (patrz poniżej: Wpływ na układ pokarmowy i układ krążenia).

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg na dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg na dobę).

Należy także starannie rozważyć włączenie długotrwałego leczenia pacjentów, u których występują czynniki ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych (nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie tytoniu), zwłaszcza jeśli wymagane są duże dawki ibuprofenu (2400 mg na dobę).

Wpływ na układ pokarmowy

Istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które może zagrażać życiu i które niekoniecznie musi być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub może wystąpić u pacjentów, u których takie objawy ostrzegawcze występowały. W razie wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego czy owrzodzenia, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu.

Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono działanie toksyczne na przewód pokarmowy (szczególnie w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym etapie leczenia.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz ze zwiększeniem dawki NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, zwłaszcza powikłanym krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku. U pacjentów tych leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dostępnej dawki. U tych pacjentów, jak również u pacjentów wymagających jednoczesnego leczenia małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego lub innymi substancjami czynnymi mogącymi zwiększać ryzyko zmian w obrębie przewodu pokarmowego (patrz poniżej oraz punkt 4.5) należy rozważyć leczenie skojarzone z lekami o działaniu ochronnym (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej).

Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, w tym kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Podczas stosowania paracetamolu nie należy pić alkoholu ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby. Szczególne ryzyko uszkodzenia wątroby istnieje u osób głodzonych i regularnie pijących alkohol. Stosowanie produktu może być przyczyną fałszywych wyników niektórych badań laboratoryjnych, wykonywanych metodami oksydoredukcyjnymi (np. oznaczanie stężenia glukozy we krwi).

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem NLPZ zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, także śmiertelnych, w tym złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że ryzyko związane z wystąpieniem tych reakcji u pacjentów jest największe na wczesnym etapie leczenia, przy czym w większości przypadków początek reakcji miał miejsce w pierwszym miesiącu leczenia. Zgłaszano przypadki ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP) związane ze stosowaniem produktów zawierających ibuprofen.

Należy zakończyć stosowanie ibuprofenu w chwili pojawienia się pierwszych przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka, zmiany na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek inne oznaki nadwrażliwości.

Maskowanie objawów zakażenia podstawowego

Metafen może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli produkt leczniczy Metafen stosowany jest z powodu gorączki lub bólu związanych z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Należy poinformować pacjenta, aby skontaktował się z lekarzem lub farmaceutą w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia wyżej wymienionych objawów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podobnie jak w przypadku każdego innego produktu zawierającego paracetamol, należy unikać stosowania produktu Metafen w skojarzeniu z innymi lekami zawierającymi paracetamol, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne przyjmowanie innych leków z grupy NLPZ, w tym inhibitorów COX-2 i kwasu acetylosalicylowego w dawce dobowej większej niż 75 mg – zwiększone ryzyko działań niepożądanych.

Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych, z wyjątkiem małych dawek (do 75 mg na dobę) zaleconych przez lekarza.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 5.1).

Ten produkt leczniczy, podobnie jak każdy inny produkt zawierający paracetamol, powinien być stosowany ostrożnie w skojarzeniu z następującymi lekami:

- Chloramfenikol: zwiększone stężenie chloramfenikolu w osoczu.
- Cholestyramina: szybkość wchłaniania paracetamolu ulega zmniejszeniu pod wpływem cholestyraminy. Z tego względu nie należy przyjmować cholestyraminy, jeśli wymagane jest maksymalne działanie przeciwbólowe.
- Metoklopramid i domperydon: metoklopramid i domperydon zwiększają wchłanianie paracetamolu. Nie należy jednak unikać jednoczesnego stosowania tych leków.
- Warfaryna: długotrwałe, regularne stosowanie paracetamolu może nasilać przeciwzakrzepowe działanie warfaryny i innych kumaryn, a tym samym zwiększać ryzyko krwawienia; stosowanie doraźne nie ma znaczenia klinicznego.
- Produkty lecznicze, które nasilają metabolizm wątrobowy, takie jak ryfampicyna, leki przeciwpadaczkowe, barbiturany: ryzyko uszkodzenia wątroby, nawet podczas stosowania zalecanych dawek.
- Inhibitory MAO: możliwość wystąpienia pobudzenia i wysokiej gorączki.
- Propantelina i inne leki hamujące perystaltykę: opóźnione wchłanianie paracetamolu.
- Należy zachować ostrożność podczas stosowania paracetamolu równocześnie z flukloksacyliną, ponieważ jednoczesne ich stosowanie jest powiązane z występowaniem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Ten produkt, podobnie jak każdy inny produkt zawierający lek z grupy NLPZ (w tym ibuprofen), należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z następującymi lekami:

- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą nasilać działanie leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny.
- Leki hipotensyjne: NLPZ mogą osłabiać działanie tych leków.
- Leki przeciwplatek i selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI): zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zaostrzać niewydolność serca, zmniejszać GFR i zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
- Cyklosporyna: zwiększone ryzyko działania toksycznego na nerki.
- Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzeń lub krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Leki moczopędne: osłabione działanie moczopędne. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu leków z grupy NLPZ na nerki.
- Lit: zmniejszone wydalanie litu.
- Metotreksat: zmniejszone wydalanie metotreksatu.
- Mifepryston: NLPZ nie powinny być przyjmowane przez 8–12 dni po zastosowaniu mifeprystonu, ponieważ mogą osłabiać jego działanie.
- Antybiotyki z grupy chinolonów: dane uzyskane w badaniach na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększać ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków z grupy chinolonów. U pacjentów przyjmujących jednocześnie NLPZ i chinolony może wystąpić zwiększone ryzyko drgawek.
- Takrolimus: ryzyko nefrotoksyczności jest zwiększone w przypadku jednoczesnego zastosowania NLPZ z takrolimusem.
- Zydowudyna: zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej w przypadku jednoczesnego zastosowania NLPZ z zydowudyną. Istnieją dowody na zwiększone ryzyko występowania

krwawień do stawów i krwiaków u HIV-dodatnich pacjentów z hemofilią, leczonych jednocześnie zydowudyną i ibuprofenem.

Spożywanie alkoholu podczas leczenia produktem może prowadzić do toksycznego uszkodzenia wątroby i jej niewydolności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Produkt jest przeciwwskazany w całym okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Hamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój płodu. Z przeprowadzonych badań epidemiologicznych wynika, że podczas przyjmowania inhibitorów syntezy prostaglandyn w początkowym okresie ciąży, zwiększa się ryzyko poronienia, wystąpienia wad rozwojowych serca i przewodu pokarmowego płodu. Bezwzględne ryzyko wystąpienia wad układu sercowo-naczyniowego z <1% wzrosło do około 1,5%. Ryzyko to wzrasta wraz z dawką i okresem leczenia. Wykazano, że u zwierząt podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększenie częstości przed- i poimplantacyjnych strat ciąż oraz obumarcia zarodka i płodu. Przyjmowanie inhibitorów syntezy prostaglandyn w trakcie organogenezy płodu zwiększa częstość występowania różnych wad rozwojowych, wliczając w to wady układu krążenia.

Od 20. tygodnia ciąży stosowanie ibuprofenu może powodować małowodzie wskutek zaburzeń czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i jest zwykle odwracalne po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wywołać u płodu:

- toksyczne działanie na płuca i serce (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenie czynności nerek (patrz powyżej);

pod koniec ciąży u matki i noworodka:

- wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw płytkowe, które może wystąpić nawet po bardzo małych dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnieniem lub przedłużeniem porodu.

Karmienie piersią

Produkt jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Istnieją dowody na to, że leki hamujące cyklooksigenazę (syntezę prostaglandyn) mogą powodować zaburzenia płodności u kobiet przez wpływ na owulację. Działanie to jest przemijające i ustępuje po zakończeniu leczenia. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które poddawane są badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania ibuprofenu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po przyjęciu leków z grupy NLPZ mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, zmęczenie i zaburzenia widzenia. Pacjenci, u których wystąpią te objawy, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne z zastosowaniem kombinacji ibuprofenu i paracetamolu nie wykazały ryzyka wystąpienia działań niepożądanych innych niż obserwowane dla ibuprofenu lub paracetamolu stosowanych osobno.

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane, które zgromadzono w związku z monitorowaniem bezpieczeństwa farmakoterapii u pacjentów przyjmujących ibuprofen w monoterapii lub paracetamol w monoterapii, długotrwale lub krótkotrwale.

Działania niepożądane uszeregowano według częstości występowania stosując następujące określenia:

Bardzo często: $\geq 1/10$

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Zaburzenia układu krwiotwórczego (agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i trombocytopenia). Pierwszymi objawami są: gorączka, ból gardła, powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, objawy grypopodobne, silne zmęczenie, nieuzasadnione krwawienia i siniaki oraz krwawienie z nosa.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Odnotowano przypadki nadwrażliwości. Mogą one mieć postać niespecyficznych reakcji alergicznych i anafilaksji. Ciężkie reakcje nadwrażliwości. Do ich objawów należy: obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie, (anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy lub ciężki wstrząs).
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Częstość nieznana	Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową.
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Splątanie, depresja i omamy.
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Ból głowy i zawroty głowy.
	Rzadko	Bezsennność.
	Bardzo rzadko	Parestezje, zapalenie nerwu wzrokowego i senność, pobudzenie, drażliwość.

		<p>U pacjentów z istniejącymi chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) podczas leczenia ibuprofenem odnotowano pojedyncze przypadki aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, którego objawami są sztywność karku, ból głowy, nudności, wymioty, gorączka, dezorientacja (patrz punkt 4.4).</p> <p>W pojedynczych przypadkach opisywano: reakcje psychiatryczne i szumy uszne.</p>
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Szumy uszne i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	W związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ w dużych dawkach zgłaszano występowanie obrzęków, nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:	Bardzo rzadko	Reaktywność układu oddechowego, w tym: astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, dolegliwości żołądkowe i wymioty.
	Niezbyt często	<p>Wzdęcia, zaparcia.</p> <p>Wrzód trawienny, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego, z objawami w postaci smolistych stolców i krwawych wymiotów, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym, w szczególności u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).</p> <p>Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej i zaostrzenie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4). Rzadziej zgłaszano przypadki zapalenia trzustki.</p>
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej żołądka.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczką, powiększona wątroba.

		Po przedawkowaniu paracetamol może powodować ostrą niewydolność wątroby, niewydolność wątroby, martwicę wątroby i uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.9).
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypki różnego typu, w tym świąd i pokrzywka. Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk twarzy.
	Bardzo rzadko	Nadmierna potliwość, plamica. Złuszczone zapalenie skóry. Reakcje pęcherzowe, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji skórnych.
	Częstość nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (zespół DRESS). Ostra uogólniona osutka kropkowa (AGEP). Reakcje nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Obrzęk.
	Bardzo rzadko	Nefrotoksyczność w różnych postaciach, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek, dyzuria, zmniejszenie ilości moczu, martwica brodawek nerkowych, podwyższone stężenie mocznika w surowicy, zwiększone stężenie sodu w osoczu (zatrzymanie sodu).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Zmęczenie i złe samopoczucie.
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i gamma-glutamylotransferazy oraz zmienione parametry wskaźników wątrobowych po zastosowaniu paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi.
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej, fosfokinazy kreatynowej

		i kreatyniny we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie liczby płytek krwi.
--	--	--

Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg na dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo-zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu) (patrz punkt 4.4).

Opis wybranych działań niepożądanych

Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Paracetamol

U osób dorosłych, którzy przyjęli paracetamol w dawce 10 g lub większej, istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. Przyjęcie paracetamolu w dawce 5 g lub większej może prowadzić do uszkodzenia wątroby, jeśli pacjent jest obciążony przynajmniej jednym z następujących czynników ryzyka:

- długotrwałe leczenie karbamazepiną, fenobarbitaliem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, produktami zawierającymi ziele dziurawca lub innymi lekami, które indukują enzymy wątrobowe;
- regularne nadużywanie alkoholu;
- niedobór glutationu, np. z powodu zaburzeń odżywiania, mukowiscydozy, zakażenia HIV, głodu, wyniszczenia organizmu.

Objawy

Do objawów przedawkowania paracetamolu w pierwszych 24 godzinach należą: bladość, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Uszkodzenie wątroby może się uwidoczniać w ciągu 12 do 48 godzin po przyjęciu dawki; potwierdzają je nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkich zatruciach niewydolność wątroby może prowadzić do encefalopatii, krwotoku, hiperglikemii, obrzęku mózgu i zgonu. Możliwe jest wystąpienie ostrej niewydolności nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych objawiającej się silnym bólem w okolicy lędźwiowej, krwimoczem i białkomoczem, nawet w przypadku braku ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano przypadki arytmii i zapalenia trzustki.

Leczenie

Przedawkowanie paracetamolu wymaga podjęcia natychmiastowego leczenia. Mimo braku istotnych wczesnych objawów pacjent powinien być przewieziony do szpitala w trybie pilnym, aby uzyskać natychmiastową pomoc medyczną. Objawy mogą być ograniczone do nudności lub wymiotów i mogą

nie odzwierciedlać ciężkości przedawkowania czy ryzyka uszkodzenia narządowego. Leczenie przedawkowania powinno być zgodne z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi tego typu leczenia. Leczenie węglem aktywnym należy rozważyć, jeśli do przedawkowania doszło w ciągu 1 godziny przed rozpoczęciem leczenia. Stężenie paracetamolu w osoczu powinno być określone po 4 godzinach od jego przyjęcia lub później (stężenia mierzone wcześniej są mało wiarygodne).

Leczenie N-acetylocysteiną można zastosować do 24 godzin po zażyciu paracetamolu, jednak maksymalne działanie ochronne uzyskuje się do 8 godzin po przyjęciu leku. Po tym czasie skuteczność odtrutki gwałtownie spada.

W razie potrzeby pacjent powinien otrzymać N-acetylocysteinę dożylnie, zgodnie z zatwierdzonym schematem dawkowania. Jeśli pacjent nie wymiotuje, doustnie podana metionina może być odpowiednią alternatywą leczenia przedawkowania w odległym miejscu, poza szpitalem.

Pacjentów, u których występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby po czasie dłuższym niż 24 godziny od przyjęcia dawki, należy leczyć zgodnie z obowiązującymi wytycznymi.

Ibuprofen

Objawy

U większości pacjentów, którzy zażyli klinicznie znaczące dawki NLPZ, mogą wystąpić jedynie nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu lub rzadziej biegunka. Mogą wystąpić także szумы uszne, ból głowy i krwawienie z układu pokarmowego. W cięższych zatruciach, toksyczność występująca w obrębie ośrodkowego układu nerwowego objawia się sennością, czasami pobudzeniem i dezorientacją lub śpiączką. Sporadycznie mogą wystąpić drgawki. W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna. Może również ulec wydłużeniu czas protrombinowy/INR, prawdopodobnie na skutek interferencji z działaniem czynników krzepnięcia we krwi. W przypadku jednoczesnego odwodnienia może wystąpić ostra niewydolność nerek i uszkodzenie wątroby. U pacjentów z astmą oskrzelową możliwe jest jej zaostrzenie.

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

Leczenie

Należy prowadzić leczenie objawowe i podtrzymujące, obejmujące utrzymanie drożności dróg oddechowych oraz monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych aż do ustabilizowania się stanu pacjenta. Należy rozważyć podanie doustnie węgla aktywnego w ciągu 1 godziny od przyjęcia potencjalnie toksycznej dawki produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia częstych lub przedłużających się drgawek należy podać dożylnie diazepam lub lorazepam. Pacjentom z astmą oskrzelową należy podać leki rozszerzające oskrzela.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne. Pochodne kwasu propionowego: Ibuprofen, leki złożone,
kod ATC: M01AE51

Metafen - produkt leczniczy złożony zawierający dwie substancje czynne: ibuprofen wykazujący obwodowe działanie przeciwbólowe, przeciwgorączkowe i dodatkowo działanie przeciwzapalne oraz paracetamol, wykazujący ośrodkowe działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe.

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego. Wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności izoenzymów cyklooksygenazy: COX-1 i COX-2, co prowadzi do hamowania syntezy prostanoidów: prostaglandyn i tromboksanu.

Ibuprofen, poprzez hamowanie cyklooksygenazy, zwłaszcza jej izoenzymu COX-2 powoduje zmniejszenie syntezy cyklicznych nadtlenków, będących bezpośrednimi prekursorami prostaglandyn, które wykazują działanie prozapalne oraz biorą udział w powstawaniu i przekazywaniu czucia bólu. Ponadto ibuprofen hamuje odwracalnie agregację płytek krwi.

Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Niektóre badania farmakodynamiczne wykazały, że po podaniu pojedynczej dawki ibuprofenu (400 mg) w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu (81 mg), lub 30 minut po jej podaniu, występuje osłabienie wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu lub agregację płytek. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego (patrz punkt 4.5).

Wykazano, że spośród niesteroidowych leków przeciwzapalnych I generacji, ibuprofen charakteryzuje się największą zdolnością blokowania COX-2 i najkorzystniejszym współczynnikiem stężeń hamujących COX-1/COX-2. Stąd wynika jego względnie niewielka toksyczność, mniejsza częstość występowania działań niepożądanych oraz lepsza tolerancja w porównaniu z innymi niesteroidowymi przeciwzapalnymi lekami I generacji.

Paracetamol wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działanie to wynika głównie z jego zdolności do hamowania syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym, przez co zmniejsza wrażliwość receptorów bólowych na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, co powoduje podwyższenie progu bólowego.

Skojarzenie w jednym produkcie leczniczym, działającego ośrodkowo paracetamolu oraz charakteryzującego się obwodowym mechanizmem działania - ibuprofenu jest połączeniem dwóch substancji o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Substancje czynne produktu leczniczego Metafen są łatwo wchłaniane z przewodu pokarmowego, ibuprofen w ponad 80%, paracetamol w około 90%. Po podaniu doustnym ibuprofenu, maksymalne stężenie we krwi osiągane jest po 1-2 godzinach, a paracetamolu po 0,5-1,5 godziny.

Dystrybucja

Ibuprofen wiąże się w ponad 90% z białkami osocza krwi. Głównymi białkami wiążącymi są albuminy. Objętość dystrybucji wynosi średnio 0,16 l/kg. Ibuprofen powoli przenika do jam stawowych, maksymalne stężenie w płynie maziowym występuje po 5-6 godzinach po podaniu doustnym, następnie powoli zmniejsza się.

Paracetamol wiąże się w 15-20% z białkami osocza krwi. Objętość dystrybucji szacowana jest w granicach od 0,9 l/kg do 1,8 l/kg i nie zmienia się wraz z wiekiem.

Metabolizm i eliminacja

Ibuprofen i paracetamol są głównie metabolizowane w wątrobie.

Od 50% do 60% podanej doustnie dawki ibuprofenu wydalone jest w moczu, w postaci metabolitów i produktów ich sprzęgania z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania ibuprofenu wynosi 1,5-2 godzin. Wydalany jest całkowicie w ciągu 24 godzin po podaniu ostatniej dawki, nie kumuluje się w ustroju.

Paracetamol ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym (około 60% dawki) i jonami siarczanowymi (około 30% dawki). Zaledwie 3-4% dawki ulega utlenieniu przy udziale cytochromu P-450 do toksycznego metabolitu pośredniego N-acetylobenzochinoiminy. Metabolit ten szybko sprzęgany jest z glutationem i wydalany z moczem w postaci nietoksycznego

merkapturanu. Mechanizm ten łatwo ulega wysyceniu w przypadku przyjęcia dużych dawek paracetamolu. Oznacza to, że po przedawkowaniu paracetamolu zasoby wątrobowego glutationu mogą się wyczerpać, powodując znaczne nagromadzenie toksyn w organizmie, co może doprowadzić do uszkodzenia komórek wątrobowych, ich martwicy i ostrej niewydolności wątroby.

Paracetamol w 100% wydalany jest z moczem, z tego w około 5% w postaci niezmienionej. Okres półtrwania paracetamolu wynosi 1-2,5 godziny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzone badania toksyczności po jednorazowym i wielokrotnym podaniu wykazały, że toksyczność produktu leczniczego Metafen jest mniejsza niż ibuprofenu, ale większa niż paracetamolu. Graficzną interpretacją wyników LD₅₀ są izobologramy, na których punkty odpowiadające LD₅₀ produktu leczniczego Metafen dla badanych samic i samców zwierząt znalazły się powyżej krzywej wyznaczającej addytywność paracetamolu i ibuprofenu.

W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu szczurom (toksyczność przewlekła) największa dawka, nie powodująca działań szkodliwych wyniosła 250 mg/kg mc./dobę, natomiast najmniejsza dawka powodująca działania szkodliwe wyniosła 375 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Powidon
Skrobia żelowana
Celuloza mikrokryształiczna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku
2 tabletki
6 tabletek
10 tabletek
20 tabletek
60 tabletek

Pojemnik z polietylenu (HDPE butelka, LDPE wieczko), w tekturowym pudełku
50 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11834

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO