CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gexiro, 32 mg/mL + 9,6 mg/mL, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL zawiesiny doustnej zawiera 32 mg paracetamolu i 9,6 mg ibuprofenu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Maltitol ciekły (E 965) 250 mg/mL
Glikol propylenowy (E 1520) 9,6 mg/mL
Sodu benzoesan (E 211) 1 mg/mL
Sód 1,23 mg/mL
Glicerol (E 422) 150 mg/mL

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna.
Lepka zawiesina koloru różowego, wolna od obcych substancji, o charakterystycznym truskawkowym smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Gexiro jest wskazany do stosowania w krótkotrwałym leczeniu ostrego bólu o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego, który uważa się, że nie ustąpi po zastosowaniu paracetamolu lub ibuprofenu (podawanych osobno) u dzieci w wieku od 2 do 12 lat i masie ciała 12 kg i większej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do podawania doustnego i wyłącznie do krótkotrwałego stosowania (nie dłużej niż 3 dni).
Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas niezbędny do opanowania objawów (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Gexiro jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 12 lat.

Produkt leczniczy Gexiro nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat i u dzieci o masie ciała poniżej 12 kg.

Dawki należy podawać co 6 godzin, w razie potrzeby. Nie należy podawać więcej niż 4 dawki w ciągu 24 godzin.

Istotne jest, aby u dzieci w wieku do 10 lat przestrzegać dawkowania w przeliczeniu na masę ciała, a nie przybliżonego wieku, który podano wyłącznie w celach informacyjnych.

Masa ciała	Wiek (przybliżony)	Dawka (mL)	Maksymalna dawka dobowa (mL)
12 - < 14 kg	2 lata	4,5	18
14 - < 16 kg	3 lata	5,5	22
16 - < 18 kg	4 lata	6	24
18 - < 20 kg	5 lat	7	28
20 - < 22 kg	6 lat	7,5	30
22 - < 25 kg	7 lat	8,5	34
25 - < 28 kg	8 lat	9,5	38
28 - < 31 kg	9 lat	10,5	42
31 - < 33 kg	10 lat	11,5	46
33 - < 4 0 kg*	11-12 lat	12,5	50

* U dzieci w wieku powyżej 10 lat zależność między masą ciała a wiekiem nie jest już jednorodna, ze względu na okres pokwitania, który ma różny wpływ na masę ciała, w zależności od płci i indywidualnych cech dziecka.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. U tych pacjentów należy stosować możliwie najmniejszą dawkę i monitorować czynność nerek (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których doszło do ciężkiej niewydolności nerek należy przerwać leczenie. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy ustalać indywidualnie i zmniejszyć dawkę lub wydłużyć odstępy między kolejnymi dawkami (patrz punkt 4.4). Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

Sposób podawania
Podanie doustne.
Butelkę należy dobrze wstrząsnąć przed użyciem. W celu pobrania odpowiedniej objętości zawiesiny w mililitrach, należy użyć strzykawki doustnej z podziałką (patrz punkt 6.5).

Instrukcja użycia strzykawki:
1. Butelkę należy wstrząsnąć przez co najmniej 10 sekund przed użyciem.
2. Strzykawkę należy mocno wcisnąć w adapter (otwór) w szyjce butelki.
3. Aby napełnić strzykawkę, należy odwrócić butelkę do góry dnem. Trzymając strzykawkę nieruchomo, ostrożnie przesuwać tłok strzykawki do dołu, wciągając produkt leczniczy do odpowiedniego miejsca na podziałce strzykawki.
4. Butelkę należy odwrócić do właściwej pozycji, do góry, a następnie ostrożnie wykręcając strzykawkę, wyjąć ją z adaptera butelki.
5. Końcówkę strzykawki należy umieścić w ustach dziecka, zwykle w kąciku ust, pomiędzy dziąsłami, a policzkiem. Wolno naciskając tłok, ostrożnie opróżnić zawartość strzykawki.

6. Jeśli w powyższej tabeli zaleca się podanie więcej niż 5 mL produktu leczniczego, należy powtórzyć czynności podane w punktach od 2 do 5, aby podać odpowiednią ilość leku.
7. Po zastosowaniu butelkę należy zamknąć, zakręcając szczelnie zakrętkę. Wszystkie leki należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
8. Strzykawkę należy umyć w ciepłej wodzie i pozostawić do wyschnięcia.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Pacjenci, u których wystąpiła astma, pokrzywka lub reakcje typu alergicznego po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego lub innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ).
- Czynna choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub nawracające owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie (co najmniej dwa odrębne epizody potwierdzonego owrzodzenia lub krwawienia).
- Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja w wywiadzie, związane z wcześniejszym stosowaniem NLPZ.
- Pacjenci z ciężką niewydolnością serca (klasa IV wg skali NYHA [ang. *New York Heart Association]*), niewydolnością wątroby lub niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4).
- Pacjenci z krwawieniem naczyniowo-mózgowym lub innym czynnym krwawieniem.
- Pacjenci z zaburzeniami układu krwiotwórczego, zaburzeniami krzepnięcia krwi i stanami związanymi ze zwiększoną skłonnością do krwawień.
- Trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Pacjenci z ciężkim odwodnieniem (spowodowanym wymiotami, biegunką lub niewystarczającym przyjmowaniem płynów).
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (ang. *Cyclooxygenase-2*, COX-2) i kwasem acetylosalicylowym w dawce większej niż 75 mg na dobę (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Działania niepożądane można zminimalizować stosując najmniejszą skuteczną dawkę przez jak najkrótszy czas niezbędny do opanowania objawów. Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do krótkotrwałego stosowania i nie zaleca się jego stosowania dłużej niż przez 3 dni.
Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Gexiro z innymi NLPZ, w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2.

W celu uniknięcia ryzyka przedawkowania:
- Nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających paracetamol.
- Nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających ibuprofen.
- Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki.

Zaburzenia czynności wątroby
Stosowanie paracetamolu w dawkach większych niż zalecane może prowadzić do hepatotoksyczności, a nawet niewydolności wątroby i zgonu.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów z objawami pogorszenia czynności wątroby. Leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka niewydolność wątroby (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby lub z chorobą wątroby w wywiadzie, a także u pacjentów długotrwale leczonych ibuprofenem lub paracetamolem należy wykonywać w regularnych odstępach czasu badania kontrolne czynności wątroby, ponieważ zgłaszano możliwy

niewielki i przemijający wpływ ibuprofenu na enzymy wątrobowe. Podobnie jak w przypadku innych NLPZ, po zastosowaniu ibuprofenu rzadko obserwowano ciężkie reakcje dotyczące wątroby, w tym przypadki żółtaczki i zapalenia wątroby prowadzącego do zgonu. W razie utrzymywania się lub pogorszenia nieprawidłowych wyników badań czynności wątrobowy lub wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na chorobę wątroby, lub pojawienia się objawów ogólnoustrojowych (np. eozynofilia, wysypka skórna itp.), należy przerwać stosowanie ibuprofenu. W przypadku obu tych substancji czynnych, a zwłaszcza paracetamolu, zgłaszano działanie hepatotoksyczne i występowanie niewydolności wątroby.

Przyjęcie w jednym podaniu wielokrotności dawki dobowej może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby; w takim przypadku nie zawsze dochodzi do utraty przytomności. Należy jednak niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną, ze względu na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.9).

Zaleca się zachowanie ostrożności, jeśli występują następujące czynniki ryzyka, które mogą zmniejszać próg toksycznego działania paracetamolu na wątrobę. W takich przypadkach należy dostosować dawkę i bezwzględnie nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej u tych pacjentów (patrz punkt 4.2):
- umiarkowana niewydolność nerek (może prowadzić do kumulacji sprzężonych związków)
- łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby (w tym zespół Gilberta)
- ostre zapalenie wątroby
- jednoczesne leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na czynność wątroby
- niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej
- niedokrwistość hemolityczna
- odwodnienie, hipowolemia
- przewlekłe niedożywienie, anoreksja, bulimia lub kacheksja (małe rezerwy glutationu w wątrobie)
- pacjenci spożywający wiele substancji indukujących enzymy wątrobowe (alkohol, barbiturany, leki przeciwdrgawkowe); w takich przypadkach kumulacja toksycznych metabolitów paracetamolu może prowadzić do pogorszenia czynności wątroby lub uszkodzenia wątroby (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności nerek
Paracetamol może być stosowany u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez konieczności modyfikacji dawkowania. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek ryzyko wystąpienia toksyczności paracetamolu jest niewielkie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej niewydolności nerek, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.3). Jednak, z powodu zawartości ibuprofenu w tym produkcie leczniczym, należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia u pacjentów odwodnionych. Dwa główne metabolity ibuprofenu są wydalane przede wszystkim z moczem i pogorszenie czynności nerek może spowodować ich kumulację. Nie wiadomo, jak istotne jest znaczenie tego zjawiska. Zgłaszano, że NLPZ charakteryzują się nefrotoksycznością występującą w różnych formach: śródmiąższowego zapalenia nerek, zespołu nerczycowego i niewydolności nerek. Pogorszenie czynności nerek w wyniku stosowania ibuprofenu jest zazwyczaj odwracalne. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, serca lub wątroby, stosujących leki moczopędne i inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors*, ACEi), ponieważ stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może spowodować pogorszenie wydolności nerek. U tych pacjentów należy stosować możliwie jak najmniejszą dawkę i monitorować czynność nerek.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny, leków przeciwzapalnych i tiazydowych leków moczopędnych
Jednoczesne stosowanie leku hamującego konwertazę angiotensyny (inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny), leku przeciwzapalnego (NLPZ lub inhibitora

COX-2) i tiazydowego leku moczopędnego zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzenia czynności nerek. Dotyczy to również stosowania produktów złożonych, zawierających leki z różnych grup terapeutycznych. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków, należy częściej kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w początkowym okresie jednoczesnego stosowania tego skojarzenia. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków z tych trzech grup terapeutycznych, zwłaszcza u osób z występującym wcześniej zaburzeniem czynności nerek.

Wpływ na parametry hematologiczne
Rzadko zgłaszano przypadki zaburzeń składu krwi (dyskrazja). U pacjentów długotrwale leczonych ibuprofenem należy regularnie wykonywać badania kontrolne krwi.

Zaburzenia krzepnięcia krwi
Podobnie jak inne NLPZ, ibuprofen może hamować agregację płytek krwi. Wykazano, że u zdrowych osób ibuprofen wydłuża czas krwawienia (jednak w zakresie normy). Wydłużenie czasu krwawienia może być większe u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami hemostazy, tak więc produkty zawierające ibuprofen należy stosować ostrożnie u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami krzepnięcia i leczonych przeciwzakrzepowo.

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja przewodu pokarmowego
Zgłaszano krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforację, które mogą zakończyć się zgonem, po wszystkich NLPZ w dowolnym momencie leczenia, u pacjentów z objawami ostrzegawczymi lub bez tych objawów lub u pacjentów z poważnymi zdarzeniami dotyczącymi przewodu pokarmowego w wywiadzie.

Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawek NLPZ u pacjentów z owrzodzeniem w wywiadzie, szczególnie powikłanym krwotokiem lub perforacją (patrz punkt 4.3). U tych pacjentów leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dostępnej dawki.
U tych pacjentów, a także u pacjentów wymagających jednoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych produktów leczniczych, które mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.5), należy rozważyć jednoczesne leczenie produktami leczniczymi o działaniu osłaniającym (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) (patrz poniżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z zaburzeniami przewodu pokarmowego w wywiadzie, powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej (zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego), szczególnie w początkowej fazie leczenia.
Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwpłytkowe, takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

Jeśli u pacjenta stosującego ibuprofen wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, należy przerwać leczenie.

NLPZ należy stosować z ostrożnością u osób z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), gdyż choroby te mogą ulec zaostrzeniu (patrz punkt 4.8). Ze względu na zawartość ibuprofenu, produkt leczniczy Gexiro należy stosować ostrożnie u pacjentów z porfirią i ospą wietrzną.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w układzie sercowo-naczyniowym
Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych (na przykład zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Ogólnie, badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach

(np. ≤ 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych.

W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (klasa II-III wg skali NYHA), 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 dużych dawek (2400 mg/dobę).

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

Nadciśnienie tętnicze
Stosowanie NLPZ może prowadzić do wystąpienia nadciśnienia tętniczego lub pogorszenia istniejącego nadciśnienia tętniczego. Pacjenci stosujący jednocześnie leki przeciwnadciśnieniowe i NLPZ mogą gorzej reagować na leczenie nadciśnienia. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania NLPZ pacjentom z nadciśnieniem tętniczym. Ciśnienie krwi należy monitorować szczególnie dokładnie w trakcie rozpoczynania leczenia NLPZ, a następnie należy je regularnie monitorować.

Niewydolność serca
U niektórych pacjentów stosujących NLPZ obserwowano zatrzymywanie płynów i obrzęki; w związku z tym, należy zachować ostrożność u pacjentów z zatrzymaniem płynów lub niewydolnością serca.

Ciężkie reakcje skórne
W związku z leczeniem NLPZ rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich zakończone zgonem, w tym złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang, *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że największe ryzyko tych reakcji występuje w początkowym okresie leczenia, przy czym pierwsze objawy w większości przypadków pojawiają się podczas pierwszego miesiąca leczenia. Zgłaszano ostrą uogólnioną osutkę krostkową (ang. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP) związaną ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Należy zaprzestać przyjmowania ibuprofenu w przypadku wystąpienia po raz pierwszy objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych, takich jak wysypka skórna, zmiany na błonach śluzowych bądź jakiekolwiek inne objawy nadwrażliwości.

Wcześniej rozpoznana astma oskrzelowa
Nie należy stosować produktów zawierających ibuprofen u pacjentów z astmą indukowaną kwasem acetylosalicylowym oraz należy zachować ostrożność w przypadku stosowania u pacjentów z wcześniej rozpoznaną astmą oskrzelową.

Wpływ na oczy
Obserwowano występowania działań niepożądanych dotyczących oka podczas stosowania NLPZ; w związku z tym, u pacjentów, u których wystąpią zaburzenia widzenia podczas stosowania produktów leczniczych zawierającymi ibuprofen, należy wykonać badania okulistyczne, w tym badanie centralnego pola widzenia.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Rzadko opisywano aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych podczas stosowania produktów zawierających ibuprofen, zazwyczaj, ale nie zawsze, u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub z innymi chorobami tkanki łącznej.

Potencjalny wpływ na badania laboratoryjne
W przypadku obecnie stosowanych systemów analitycznych, paracetamol nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych. Istnieją jednak niektóre, niżej opisane metody, na które lek może mieć wpływ.

Badania moczu:
Paracetamol w dawkach terapeutycznych może wpływać na oznaczenia kwasu 5-hydroksyindolooctowego (5HIAA), powodując fałszywie dodatnie wyniki. Fałszywym wynikom można zapobiec, unikając stosowania paracetamolu przez kilka godzin przed rozpoczęciem i w trakcie prowadzenia zbiórki moczu.

Maskowanie objawów współistniejących zakażeń
Produkt leczniczy Gexiro może maskować objawy zakażenia, co może opóźnić rozpoczęcia odpowiedniego leczenia i pogorszyć przebieg zakażenia. Zaobserwowano to w przypadku pozaszpitalnych bakteryjnych zapaleń płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. W przypadku podawania produktu leczniczego Gexiro w celu złagodzenia bólu podczas zakażenia, należy monitorować jego przebieg. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają.

Podczas długotrwałego stosowania leków przeciwbólowych, mogą wystąpić bóle głowy, których nie należy leczyć zwiększeniem dawki tego produktu leczniczego.

Gorączka
Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych w celu szczegółowej oceny bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności tego produktu złożonego o ustalonej dawce w celu obniżenia wysokiej gorączki. Ten produkt leczniczy nie jest wskazany do stosowania w celu obniżenia wysokiej gorączki.

Flukloksacylina
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 zaburzenia czynności nerek i posocznica, lub u pacjentów z niedożywieniem i innymi przyczynami 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.

Specjalne środki ostrożności
W celu uniknięcia zaostrzenia choroby lub niewydolności nadnerczy, u pacjentów leczonych długotrwale kortykosteroidami, leczenie należy odstawić stopniowo, a nie nagle przerwać ich stosowanie, gdy do programu leczenia zostaną dodane produkty zawierające ibuprofen.

Istnieją pewne dane wskazujące, że produkty lecznicze hamujące cyklooksygenazę i (lub) syntezę prostaglandyn mogą powodować zmniejszenie płodności u kobiet poprzez wpływ na owulacje. Działanie to jest odwracalne po zakończeniu stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.6).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych
Ten produkt leczniczy zawiera 250 mg/mL maltitolu płynnego. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

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

Ten produkt leczniczy zawiera 9,6 mg glikolu propylenowego w każdym mL zawiesiny, co odpowiada do 16 mg/kg mc./dobę.

Ten produkt leczniczy zawiera 1 mg sodu benzoesanu w każdym mL zawiesiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie tego produktu leczniczego z innymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ), w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy 2 (COX 2) i kwasem acetylosalicylowym w dawce większej niż 75 mg na dobę oraz z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol (patrz punkt 4.3).

Odnotowano następujące interakcje paracetamolu z innymi produktami leczniczymi:

- Leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) - może być konieczne zmniejszenie dawkowania, jeśli paracetamol i leki przeciwkrzepliwe są stosowane przez dłuższy czas. W takich przypadkach zaleca się regularną kontrolę wskaźnika INR.
- Substancje przyspieszające opróżnianie żołądka, np. metoklopramid lub domperydon, zwiększają wchłanianie paracetamolu.
- Substancje opóźniające opróżnianie żołądka, np. propantelina, leki przeciwdepresyjne o właściwościach cholinolitycznych i narkotyczne leki przeciwbólowe, zmniejszają wchłanianie paracetamolu.
- Paracetamol może zwiększać stężenie chloramfenikolu w osoczu.
- Ryzyko toksyczności paracetamolu może być zwiększone u pacjentów otrzymujących inne substancje lub leki potencjalnie hepatotoksyczne lub indukujące enzymy mikrosomalne wątroby, takie jak alkohol i leki przeciwdrgawkowe (barbiturany, karbamazepina, fenytoina, prymidon).
- Jednoczesne podawanie probenecydu może wpływać na wydalanie paracetamolu i zmieniać jego stężenie osoczowe. U pacjentów przyjmujących jednocześnie probenecyd należy rozważyć zmniejszenie dawki paracetamolu.
- Kolestyramina zmniejsza wchłanianie paracetamolu i w związku z tym nie należy jej podawać w ciągu 1 godziny po podaniu paracetamolu.
- Zgłaszano przypadki występowania ciężkiej hepatotoksyczności po stosowaniu paracetamolu w dawkach terapeutycznych lub po jego umiarkowanym przedawkowaniu u pacjentów otrzymujących izoniazyd w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwgruźliczymi, takimi jak ryfampicyna.
- Ciężka hepatotoksyczność wystąpiła po zastosowaniu paracetamolu u pacjenta przyjmującego zydowudynę i kotrymoksazol. Jednoczesne podawanie paracetamolu i zydowudyny może powodować neutropenię i hepatotoksyczność. Należy unikać częstego stosowania paracetamolu u pacjentów leczonych zydowudyną.
- Paracetamol może zmniejszyć biodostępność lamotryginy, z ewentualnym osłabieniem jej działania, ze względu na możliwe indukowanie jej metabolizmu w wątrobie.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania paracetamolu i flukloksacyliny, ponieważ może to się wiązać z rozwojem kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, spowodowanej przez kwasicę piroglutaminową, zwłaszcza u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4).

Odnotowano następujące interakcje ibuprofenu z innymi produktami leczniczymi:

- Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors*, SSRI) – zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
- Leki przeciwzakrzepowe, w tym warfaryna - ibuprofen wpływa na stabilność wskaźnika INR i może powodować zwiększenie ryzyka ciężkiego krwawienia i niekiedy śmiertelnego krwotoku, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. Ibuprofen można stosować u pacjentów

przyjmujących warfarynę wyłącznie w razie bezwzględnej konieczności, a pacjentów należy ściśle obserwować.

- Ibuprofen może zmniejszać klirens nerkowy i zwiększać stężenie litu w osoczu.
- Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków przeciwnadciśnieniowych. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego NLPZ. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. u pacjentów odwodnionych lub osób w podeszłym wieku z zaburzoną czynnością nerek) jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, beta-adrenolityków lub antagonistów angiotensyny II i inhibitorów cyklooksygenazy może powodować pogorszenie czynności nerek, w tym wystąpienie ostrej niewydolności nerek, która jest zazwyczaj odwracalna. W związku z tym, należy zachować ostrożność podczas stosowanie tego skojarzenia, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Niezbędne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia u pacjentów i należy rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu równoczesnej terapii. Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i leków moczopędnych oszczędzających potas może spowodować hiperkaliemię.
- Ibuprofen zmniejsza klirens metotreksatu.
- Ibuprofen może zwiększać stężenie glikozydów nasercowych w osoczu.
- Ibuprofen może zwiększać ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego, zwłaszcza, jeśli jest stosowany jednocześnie z kortykosteroidami.
- Ryzyko działania nefrotoksycznego cyklosporyny zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z niektórymi niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Podobnie, nie można wykluczyć takiego działania w przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny i ibuprofenu.
- NLPZ mogą nasilać działanie sulfonylomocznika. Zgłaszano rzadkie przypadki hipoglikemii u pacjentów otrzymujących jednocześnie pochodne sulfonylomocznika i ibuprofen. Zaleca się monitorowanie stężenia glukozy we krwi jako środek ostrożności podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu i sulfonylomocznika.
- NLPZ mogą zmniejszać wydalanie aminoglikozydów.
- Jednoczesne stosowanie ibuprofenu z fenytoiną może zwiększyć stężenie fenytoiny w surowicy.
- Podczas jednoczesnego stosowania takrolimusu i ibuprofenu zwiększa się ryzyko nefrotoksyczności.
- Podczas jednoczesnego stosowania NLPZ z zydowudyną występuje zwiększone ryzyko toksyczności hematologicznej. Istnieją dowody wskazujące na zwiększone ryzyko krwawienia do stawów i krwiaka u pacjentów z hemofilią zakażonych wirusem HIV, przyjmujących jednocześnie zydowudynę i ibuprofen.
- Produkty lecznicze zawierające probenecyd lub sulfinpirazon mogą opóźniać wydalanie ibuprofenu.
- Dane doświadczalne na zwierzętach wskazują, że NLPZ mogą zwiększając ryzyko drgawek związanych ze stosowaniem antybiotyków chinolonowych. Pacjenci przyjmujący jednocześnie NLPZ i chinolony mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek.
- Jednoczesne stosowanie ibuprofenu i inhibitorów CYP2C9 (może zwiększać ekspozycję na ibuprofen [substrat CYP2C9]). W jednym badaniu z worykonazolem i flukonazolem (inhibitory CYP2C9) wykazano większą o 80 100% ekspozycję na S(+) ibuprofen. Należy rozważyć zmniejszenie dawki ibuprofenu w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP2C9, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania dużych dawek ibuprofenu i worykonazolu lub flukonazolu.
- Miłorząb dwuklapkowy stosowany z NLPZ może zwiększać ryzyko krwawienia.
- W przypadku stosowania NLPZ w ciągu 8-12 dni po podaniu mifepristonu, mogą one zmniejszać działanie mifepristonu.
- Jednoczesne stosowanie z rytonawirem może powodować zwiększenie stężeń NLPZ w osoczu.
- Alkohol, bisfosfoniany i okspentyfilina (pentoksyfilina) mogą nasilać działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego oraz ryzyko krwawienia i owrzodzeń.

Kwas acetylosalicylowy
Nie zaleca się jednoczesnego podawania ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego, ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych.
Dane doświadczalne sugerują, że w przypadku jednoczesnego stosowania, ibuprofen może kompetycyjnie hamować wpływ małych dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi. Chociaż nie ma pewności czy dane te można ekstrapolować na sytuację kliniczną, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może zmniejszyć kardioprotekcyjne działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Nie uważa się za prawdopodobne, aby sporadycznie stosowany ibuprofen miał istotne klinicznie działanie (patrz punkt 5.1).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Przyjmowanie paracetamolu może wpływać na wyniki badań kwasu moczowego z użyciem kwasu fosforowolframowego oraz stężenia cukru we krwi z zastosowaniem oksydazy-glukozy-peroksydazy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego u kobiet w ciąży.

Związane z ibuprofenem
Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i (lub) rozwój zarodka i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia oraz wad rozwojowych serca i wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Bezwzględne ryzyko wad rozwojowych układu sercowo-naczyniowego zwiększyło się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, że ryzyko zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powoduje zwiększoną utratę ciąż oraz zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów zarówno w fazie przed- jak i poimplantacyjnej. Ponadto, u zwierząt, którym w okresie organogenezy podawano inhibitor syntezy prostaglandyn, zgłaszano zwiększoną częstość występowania różnych wad rozwojowych, w tym wad układu sercowo-naczyniowego.

Od 20. tygodnia ciąży, stosowanie produktu leczniczego Gexiro może powodować małowodzie wynikające z 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 zastosowaniu leczenia w drugim trymestrze ciąży, które w większości przypadków ustępowało po przerwaniu leczenia. Z tego względu, w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ibuprofenu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen stosuje kobieta, która planuje zajść w ciążę lub jest w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być możliwe najmniejsza, a czas stosowania jak najkrótszy. Od 20. tygodnia ciąży, po ekspozycji na produkt leczniczy Gexiro przez kilka dni, należy rozważyć monitorowanie przedporodowe pod kątem małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego. Należy odstawić produkt leczniczy Gexiro w przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą narażać płód na:

- działanie toksyczne na układ krążenia i układ oddechowy (zwężenie i (lub) przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

matkę i płód, pod koniec ciąży, na:
- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne mogące ujawnić się nawet po bardzo małych dawkach,
- zahamowanie skurczów macicy, powodujące opóźnienie lub wydłużenie porodu.

W związku z tym, stosowanie produktu leczniczego Gexiro jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Związane z paracetamolem
Duża liczba danych dotyczących kobiet w ciąży stosujących paracetamol wskazuje na to, że nie wywołuje on wad rozwojowych ani nie działa toksycznie na płód lub noworodka. Wyniki badań epidemiologicznych, dotyczące rozwoju układu nerwowego u dzieci narażonych na działanie paracetamolu w okresie płodowym (*in utero*), są niejednoznaczne. Paracetamol można stosować w okresie ciąży, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione, jednak należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas i z możliwie najmniejszą częstością.

Karmienie piersią
Paracetamol przenika do mleka ludzkiego, jednak w ilości nie mającej znaczenia klinicznego, a dostępne opublikowane dane wskazuję, że nie jest on przeciwwskazaniem do karmienia piersią. Ibuprofen i jego metabolity mogą w bardzo małych ilościach przenikać do mleka ludzkiego. Nie jest znany szkodliwy wpływ na dzieci karmione piersią.
W świetle powyższych dowodów, nie ma konieczności przerywania karmienia piersią podczas krótkotrwałego leczenia tym produktem leczniczym w zalecanych dawkach.

Płodność
Stosowanie ibuprofenu może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są w trakcie badania niepłodności, należy rozważyć odstawienie tego produktu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Po zastosowaniu NLPZ mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, senność, zmęczenie i zaburzenia widzenia. W przypadku wystąpienia tych działań, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne, przeprowadzone u dorosłych z zastosowaniem tabletek powlekanych zawierających 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu oraz u dzieci z zastosowaniem produktu leczniczego Gexiro w postaci zawiesiny doustnej, zawierającej 32 mg/mL paracetamolu i 9,6 mg/mL ibuprofenu, nie wykazały żadnych innych działań niepożądanych poza tymi, które występują po podaniu samego paracetamolu lub ibuprofenu.

Działania niepożądane wymieniono zgodnie z częstością ich występowania, z zastosowaniem następującej konwencji:
1. Bardzo często (≥1/10);
2. Często (≥1/100 do <1/10);
3. Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100);
4. Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000);
5. Bardzo rzadko (<1/10 000);
6. Częstość nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	**Bardzo rzadko:** Zaostrzenie stanu zapalnego związanego z zakażeniem (np. rozwój martwiczego zapalenia powięzi).
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	**Niezbyt często:** Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. Epizody krwawienia (np. krwawienia z nosa, bardzo obfite krwawienie miesiączkowe). **Bardzo rzadko:** Zaburzenia hematopoezy (agranulocytoza, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość

	hemolityczna, leukopenia, neutropenia, pancytopenia i małopłytkowość z plamicą lub bez plamicy).
Zaburzenia układu immunologicznego	**Niezbyt często:** Choroba posurowicza, zespół tocznia rumieniowatego, zapalenie naczyń Schönleina-Henocha. **Bardzo rzadko:** Reakcje nadwrażliwości, w tym wysypki skórne i nadwrażliwość krzyżowa z leki sympatykomimetycznymi.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	**Niezbyt często:** Ginekomastia, reakcja hipoglikemiczna **Bardzo rzadko:** Hipokaliemia. **Częstość nieznana:** Kwasica metaboliczna z dużą luką anionową[1]
Zaburzenia układu nerwowego	**Często:** Zawroty głowy, ból głowy, nerwowość. **Niezbyt często:** Depresja, bezsenność, splątanie, chwiejność emocjonalna, senność, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z gorączką i śpiączką. **Rzadko:** Parestezje, omamy, nietypowe marzenia senne. **Bardzo rzadko:** Paradoksalne pobudzenie, zapalenie nerwu wzrokowego, pogorszenie sprawności psychomotorycznej, pozapiramidowe działania niepożądane, drżenia i drgawki.
Zaburzenia oka	**Niezbyt często:** Niedowidzenie[2].
Zaburzenia ucha i błędnika	**Często:** Szumy uszne. **Bardzo rzadko:** Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.
Zaburzenia serca	**Często:** Obrzęki, zatrzymanie płynów. **Bardzo rzadko:** Kołatania serca, częstoskurcz, arytmia i inne zaburzenia rytmu serca; nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	**Niezbyt często:** Zagęszczenie wydzieliny z układu oddechowego. U dzieci poddawanych wycięciu migdałków zgłaszano stridor (świst krtaniowy). Hipoksemia. **Bardzo rzadko:** Astma, zaostrzenie astmy, skurcz oskrzeli i duszność.
Zaburzenia żołądka i jelit	**Często:** Ból brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, dolegliwości żołądkowe i wymioty, wzdęcie, zaparcie, niewielka utrata krwi z przewodu pokarmowego, która w wyjątkowych przypadkach może powodować anemię. **Niezbyt często:** Wrzód trawienny i (lub) owrzodzenie żołądka lub jelit, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego ze smolistymi stolcami[3]. Wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz zaostrzenie zapalenia okrężnicy i choroby Leśniowskiego-Crohna. Zapalenie błony śluzowej żołądka. Zapalenie trzustki i choroba wrzodowa związana z nadprodukcją kwasu. **Bardzo rzadko:** Zapalenie przełyku, tworzenie się zwężeń podobnych do przepony jelitowej.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	**Bardzo rzadko:** Uszkodzenie wątroby, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, niewydolność wątroby. Nieprawidłowa czynność wątroby, zapalenie wątroby i żółtaczka[4].
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	**Często:** Wysypka (w tym typu grudkowo-plamistego), świąd. **Niezbyt często:** Obrzęk naczynioruchowy. **Rzadko:** Pokrzywka. **Bardzo rzadko:** Łysienie. Nadmierna potliwość, plamica i nadwrażliwość na światło. Złuszczające zapalenia skóry. Reakcje pęcherzowe, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Ciężkie reakcje skórne. Podczas zakażenia wirusem ospy wietrznej mogą wystąpić ciężkie zakażenia skóry i powikłania w obrębie tkanek miękkich.

	Częstość nieznana: Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS, ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	**Niezbyt często:** Zatrzymanie moczu. **Rzadko:** Uszkodzenie tkanki nerkowej (martwica brodawek nerkowych)[5]. **Bardzo rzadko:** Jałowy ropomocz (mętny mocz). Różne postaci nefrotoksyczności, w tym śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy oraz ostra i przewlekła niewydolność nerek[6]. Zwiększone ryzyko wystąpienia raka nerkowokomórkowego. Zwiększone ryzyko schyłkowej niewydolności nerek, zwłaszcza u pacjentów przyjmujących ponad 1000 mg na dobę.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	**Niezbyt często:** Gorączka. **Bardzo rzadko:** Uczucie zmęczenia i złe samopoczucie.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	**Niezbyt często:** Zgłaszano krwotoki pooperacyjne po usunięciu migdałków. **Rzadko:** Przedawkowanie i zatrucie paracetamolem.
Badania diagnostyczne	**Często:** Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy i nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych w związku ze stosowaniem paracetamolu. Zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi. **Niezbyt często:** Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zwiększenie liczby płytek krwi. **Rzadko:** Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	**Niezbyt często:** Krwotoki pooperacyjne po usunięciu migdałków

Opis wybranych działań niepożądanych

1. 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.
2. Występowało niewyraźne widzenie i (lub) pogorszenie widzenia, mroczki i (lub) zmiany widzenia barw, które są na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia.
3. Wrzód trawienny i (lub) owrzodzenie żołądka lub jelit, perforacja lub krwawienie z przewodu pokarmowego ze smolistymi stolcami, mogą niekiedy prowadzić do zgonu, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.
4. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować ostrą niewydolność, niewydolność, martwicę i uszkodzenie wątroby.
5. Uszkodzenie tkanki nerkowej (martwica brodawek nerkowych), szczególnie podczas długotrwałego leczenia.
6. Działania niepożądane dotyczące nerek są obserwowane najczęściej po przedawkowaniu, po przewlekłym nadużywaniu produktu leczniczego (często kilku leków przeciwbólowych) lub w połączeniu z hepatotoksycznością indukowaną paracetamolem.

Wyniki badań klinicznych sugerują, że stosowanie ibuprofenu, szczególnie w dużych dawkach (2400 mg/dobę u osób dorosłych) może wiązać się z niewielkim zwiększeniem ryzyka wystąpienia

tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (na przykład zawał mięśnia sercowego lub udar) (patrz punkt 4.4).

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

Objawy

Paracetamol
Po przedawkowaniu paracetamolu może dojść do uszkodzenia, a nawet niewydolności wątroby, szczególnie u małych dzieci, w przypadku niewydolności wątroby lub nerek, przewlekłego niedożywienia lub stosowania induktorów enzymatycznych. Objawy, które występują w trakcie pierwszych 24 godzin po przedawkowaniu paracetamolu to bladość skóry, nudności, wymioty, jadłowstręt i ból brzucha. Objawy uszkodzenia wątroby mogą wystąpić 12 do 48 godzin po zażyciu paracetamolu. Mogą wystąpić zaburzenia metabolizmu glukozy i kwasica metaboliczna. W ciężkim zatruciu, niewydolność wątroby może doprowadzić do encefalopatii, śpiączki i zgonu. Może wystąpić ostra niewydolność nerek z ostrą martwicą kanalików nerkowych, nawet bez ciężkiego uszkodzenia wątroby. Zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca. Uszkodzenie wątroby może wystąpić u dorosłych po zażyciu 10 g lub więcej paracetamolu lub u dzieci po zażyciu 150 mg/kg mc. paracetamolu, z powodu zbyt dużej ilości toksycznego metabolitu.
Obserwowano również zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT, AspAT), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny, z wydłużonym czasem protrombinowym (12 do 48 godzin po zażyciu). Próg toksycznego działania na wątrobę może być obniżony w przypadku występowania jednego z wymienionych powyżej czynników ryzyka**.**

Ibuprofen
Objawy obejmują nudności, ból brzucha i wymioty, zawroty głowy, drgawki i rzadko utratę przytomności. Obrazem klinicznym przedawkowania ibuprofenu może być zahamowanie czynności ośrodkowego układu nerwowego i układu oddechowego.

Długotrwałe stosowanie dawek większych niż zalecane lub przedawkowanie może spowodować kwasicę kanalików nerkowych i hipokaliemię.

W ciężkim zatruciu może wystąpić kwasica metaboliczna.

Leczenie

Paracetamol
Po przedawkowaniu paracetamolu konieczne jest szybkie leczenie, nawet jeśli nie występują oczywiste objawy, ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby, które występuje z opóźnieniem kilku godzin lub nawet dni. Zaleca się niezwłoczne rozpoczęcie leczenia u każdego pacjenta, który zażył paracetamol w dawce 7,5 g lub większej w czasie ostatnich 4 godzin.

Pilne postępowanie:
- Natychmiastowa hospitalizacja.
- Pobranie próbki krwi w celu określenia początkowego stężenia paracetamolu w osoczu.

- Należy rozważyć płukanie żołądka.
- Podanie węgla aktywowanego w ciągu jednej godziny po spożyciu, jeśli jest to możliwe.
- Podanie antidotum, acetylocysteiny (dożylnie) należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, w miarę możliwości w ciągu 8 godzin po przyjęciu produktu leczniczego. Acetylocysteina jest najskuteczniejsza, jeśli zostanie podana w trakcie pierwszych 8 godzin po przedawkowaniu produktu leczniczego i jej działanie stopniowo słabnie w okresie od 8 do 16 godzin.
  W przeszłości sądzono, że rozpoczęcie leczenia po upływie 15 godzin od przedawkowania nie przynosi korzyści i może nawet zwiększać ryzyko encefalopatii wątrobowej. Wykazano jednak, że późne podanie odtrutki jest bezpieczne, a ponadto badania pacjentów leczonych w okresie do 36 godzin po przyjęciu produktu leczniczego wskazują na to, że korzystne wyniki można uzyskać po upływie 15 godzin. Ponadto, wykazano, że podanie dożylne acetylocysteiny pacjentom, u których rozwinęła się już piorunująca niewydolność wątroby, powoduje zmniejszenie chorobowości i umieralności.
  Początkowa dawka wynosi 150 mg/kg mc. acetylocysteiny w 200 mL 5% roztworu glukozy dożylnie w ciągu 15 minut, a następnie podaje się wlew dożylny w dawce 50 mg/kg mc. w 500 mL 5% roztworu glukozy w ciągu 4 godzin i 100 mg/kg mc. w 1 litrze 5% glukozy w ciągu 16 godzin. U dzieci należy zmodyfikować objętość dożylnych płynów.

Ibuprofen
W przypadkach ostrego przedawkowania należy opróżnić żołądek poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka, chociaż, jeśli upłynęła więcej niż jedna godzina od przedawkowania, zostanie odzyskana tylko niewielka ilość leku. Ponieważ lek ma kwaśny odczyn i jest wydalany z moczem, teoretycznie korzystne jest podanie związków alkalicznych i wywołanie diurezy. Poza leczeniem wspomagającym, można zastosować doustnie węgiel aktywowany w celu zmniejszenia wchłaniania i reabsorpcji ibuprofenu.

Ciężkie objawy mogą się pojawić dopiero po 4 lub 5 dniach od przedawkowania, w związku z tym pacjentów należy ściśle obserwować przez dłuższy okres.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, paracetamol w połączeniach z innymi lekami (z wyłączeniem psycholeptyków); kod ATC: N02BE51

Mechanizm działania
Dokładne miejsce i mechanizm działania przeciwbólowego paracetamolu nie są dokładnie poznane, wydaje się jednak, że działanie przeciwbólowe wynika z podniesienia progu bólowego. Potencjalny mechanizm może polegać na zahamowaniu szlaku tlenku azotu, którego mediatorami są różnorodne receptory dla neuroprzekaźników, w tym N-metylo-D-asparaginianu i substancji P.

Ibuprofen jest pochodną kwasu propionowego o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Działanie terapeutyczne leku jako NLPZ wynika z hamowania enzymu cyklooksygenazy, co prowadzi do zmniejszenia syntezy prostaglandyn.

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 400 mg ibuprofenu w ciągu 8 godzin przed podaniem dawki (81 mg) kwasu acetylosalicylowego w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu lub 30 minut po jej podaniu, występuje zmniejszenie 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 zmniejszyć działanie

kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Nie uważa się za prawdopodobne, aby sporadycznie stosowany ibuprofen miał istotne klinicznie działanie (patrz punkt 4.5).

Badania kliniczne
Przeprowadzono otwarte badanie skrzyżowane z zastosowaniem pojedynczej dawki u zdrowych osób dorosłych, w celu porównania farmakokinetyki produktu leczniczego Gexiro z odpowiadającym produktem stosowanym u dorosłych w postaci tabletek powlekanych zawierających 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu. Badanie wykazało, że:

- Całkowita ekspozycja na paracetamol i ibuprofen (powierzchnia pola pod krzywą; AUC) była taka sama dla produktu leczniczego Gexiro i tabletek powlekanych zawierających 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu.
- Maksymalne stężenie w osoczu było nieco większe w przypadku produktu leczniczego Gexiro, natomiast czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu był taki sam.
- Pokarm zmniejszał maksymalne stężenie w osoczu i opóźniał czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu, zwłaszcza w przypadku paracetamolu.

Przeprowadzono randomizowane badania, z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem produktu złożonego w modelu ostrego, pooperacyjnego bólu zęba. Badanie wykazało, że:

- W okresie 48 godzin produkt leczniczy w postaci tabletek powlekanych zawierających 500 mg paracetamolu i 150 mg ibuprofenu zaczynał działać szybciej niż każdy z jego aktywnych składników, a także skuteczniej znosił ból niż stosowane w tych samych dawkach dobowych paracetamol (p=0,007 w spoczynku, p=0,006 podczas aktywności) i ibuprofen (p=0,003 w spoczynku, p=0,007 podczas aktywności).

- Wszystkie trzy oceniane dawki (pół tabletki, jedna tabletka lub dwie tabletki) były skuteczne w porównaniu z placebo (p=0,004 - 0,002), przy czym w przypadku stosowania największej dawki (dwie tabletki) wskaźnik odpowiedzi na leczenie był największy (50%), maksymalny wynik oceny nasilenia bólu w wizualnej skali analogowej (ang. *Visual Analogue Scale,* VAS) był najmniejszy, czas do momentu przyjęcia leku doraźnego był najdłuższy, a odsetek pacjentów wymagających podania leku doraźnego był najmniejszy. Wartości wszystkich tych parametrów różniły się istotnie w porównaniu z placebo (p<0,05).

W randomizowanym badaniu klinicznym, prowadzonym metodą pojedynczej ślepej próby w grupach równoległych, porównano profile farmakokinetyczne, odpowiedz na dawkę, skuteczność przeciwbólową i bezpieczeństwo stosowania dużej i małej dawki produktu leczniczego Gexiro (32 mg/mL paracetamolu i 9,6 mg/mL ibuprofenu w postaci zawiesiny doustnej) u 251 dzieci poddanych wycięciu migdałków podniebiennych z lub bez usunięcia migdałka gardłowego (duża dawka: 15 mg/kg mc. paracetamolu + 4,5 mg/kg mc. ibuprofenu, mała dawka: 12 mg/kg mc. paracetamolu + 3,6 mg/kg mc. ibuprofenu). W dniu zabiegu pacjentom podano dawkę wysycającą (równowartość podwójnej dawki podtrzymującej) na 30 minut przed operacją. Po operacji badany produkt leczniczy podawano co 4 - 6 godzin, nie więcej niż 4 dawki w ciągu 24 godzin. Badanie wykazało, że:

- Podanie większej dawki spowodowało, proporcjonalne do dawki, zwiększenie ekspozycji na paracetamol i ibuprofen, w porównaniu z mniejszą dawką, ze średnim C_{max} dla paracetamolu wynoszącym 22,7 µg/mL i średnim C_{max} dla ibuprofenu wynoszącym 29,2 µg/mL w grupie pacjentów otrzymujących dużą dawkę. Średnie AUC_{0-6h} w grupie pacjentów otrzymujących dużą dawkę wynosiło 69,0 µg.h/mL dla paracetamolu i 79,4 µg.h/mL dla ibuprofenu. Maksymalne stężenie w osoczu zostało osiągnięte w obu grupach w tym samym czasie (około 1,4 godziny dla obu składników).

- Mniejsza liczba pacjentów leczonych dużą dawką produktu leczniczego Gexiro wymagała dodatkowego leczenia przeciwbólowego w dniu operacji niż w przypadku pacjentów leczonych małą dawką produktu leczniczego Gexiro (31,4% vs. 47,7%, p=0,019).

- Obie dawki zapewniały równoważne działanie przeciwbólowe w pierwszym dniu po operacji.

- Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Gexiro oceniano do 10 dni po operacji i stwierdzono, że jest ono jednakowe w obu leczonych grupach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Zarówno paracetamol, jak ibuprofen są szybko wchłaniane z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 10 do 60 minut po podaniu doustnym.
W badaniu klinicznym, przeprowadzonym u dzieci poddawanych operacji wycięcia migdałków podniebiennych, po doustnym podaniu produktu leczniczego Gexiro przed operacją maksymalne stężenie paracetamolu i ibuprofenu w osoczu występowało po około 80 minutach.
Szybkość i stopień wchłaniania paracetamolu i ibuprofenu z produktu złożonego ulegają niewielkiemu zmniejszeniu, gdy jest on podawany po posiłku.

Dystrybucja

Tak, jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, zawierających paracetamol, ten produkt leczniczy jest dystrybuowany do większości tkanek organizmu.
Ibuprofen wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (90-99%).

Metabolizm

Paracetamol podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie i wydalany jest z moczem, głównie jako nieczynne koniugaty glukuronidowe i siarczanowe. Mniej niż 5% jest wydalane w postaci niezmienionej. Metabolity paracetamolu to m. in. drugorzędny hydroksylowany produkt pośredni, który ma działanie hepatotoksyczne. Ten czynny produkt pośredni zostaje pozbawiony toksyczności poprzez sprzęganie z glutationem; jednak, może się kumulować po przedawkowaniu paracetamolu, które, jeśli nie jest leczone, może spowodować ciężkie, a nawet nieodwracalne uszkodzenie wątroby.
W porównaniu z dorosłymi, istnieją różnice w metabolizowaniu paracetamolu przez wcześniaki, noworodki i małe dzieci, u których dominuje koniugat siarczanowy.

Ibuprofen podlega intensywnemu metabolizmowi w wątrobie do nieczynnych związków, głównie poprzez glukuronidację.

Szlaki metaboliczne paracetamolu i ibuprofenu są różne, w związku z czym nie powinny występować interakcje lekowe polegające na wpływie metabolizmu jednego leku na metabolizm drugiego.
W badaniu z użyciem ludzkich enzymów wątrobowych, w którym oceniano taką możliwość, nie wykryto potencjalnych interakcji lekowych na poziomie szlaków metabolicznych.
W innym badaniu oceniano wpływ ibuprofenu na metabolizm oksydacyjny paracetamolu u zdrowych ochotników, będących na czczo. Wyniki tego badania wskazują na to, że ibuprofen nie powodował zmiany ilości paracetamolu ulegającego metabolizmowi oksydacyjnemu, ponieważ ilość paracetamolu i jego metabolitów (glutationowych, merkapturonowych, cysteinowych, glukuronidowych i siarczanowych koniugatów paracetamolu) były podobne, gdy podawano go w monoterapii, jako paracetamol lub równocześnie z ibuprofenem [w postaci produktu Maxigesic (w Polsce zarejestrowany pod nazwą Gexiro)]. W badaniu tym wykluczono dodatkowe ryzyko związane z działaniem hepatotoksycznego metabolitu paracetamolu - NAPQI (N-acetylo-p-benzochinoimina), w przypadku podania tej substancji czynnej z ibuprofenem.

Eliminacja

Okres półtrwania paracetamolu w fazie eliminacji wynosi od około 1 do 3 godzin.

Zarówno nieczynne metabolity, jak i niewielka ilość niezmienionego ibuprofenu są szybko i całkowicie wydalane przez nerki, przy czym 95% podanej dawki jest wydalane z moczem w ciągu czterech godzin od jego przyjęcia. Okres półtrwania w fazie eliminacji ibuprofenu wynosi około 2 godzin.

Zależności farmakokinetyczne
W specjalnym badaniu, mającym na celu ocenę potencjalnego wpływu paracetamolu na klirens osoczowy ibuprofenu i na odwrót nie stwierdzono interakcji lekowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ibuprofen
W badaniach toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej ibuprofenu na zwierzętach, obserwowano głównie uszkodzenia i owrzodzenia przewodu pokarmowego. Badania *in vitro* i *in vivo* nie dostarczyły klinicznie istotnych dowodów na mutagenny potencjał ibuprofenu. W badaniach na szczurach i myszach nie znaleziono dowodów na rakotwórcze działanie ibuprofenu. Ibuprofen spowodował zahamowanie owulacji u królików, a także zaburzenia implantacji u różnych gatunków zwierząt (królików, szczurów, myszy). Badania eksperymentalne wykazały, że ibuprofen przenika przez łożysko. Po podaniu dawek toksycznych dla matki zaobserwowano zwiększoną częstość występowania wad rozwojowych (ubytków przegrody międzykomorowej).

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że ibuprofen może stanowić zagrożenie dla środowiska wodnego, szczególnie dla ryb.

Paracetamol
Paracetamol w dawkach hepatotoksycznych wykazywał potencjał genotoksyczny i rakotwórczy u myszy i szczurów (guzy wątroby i pęcherza moczowego). Uważa się jednak, że działanie genotoksyczne i rakotwórcze jest związane ze zmianami w metabolizmie paracetamolu podanego w dużych dawkach i (lub) stężeniach i nie stanowi zagrożenia w zastosowaniu klinicznym u ludzi.

Nie są dostępne wyniki konwencjonalnych badań oceny toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój zgodnych z obecnie obowiązującymi standardami.

W badaniach toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, przeprowadzonych na szczurach, jednoczesne podawanie paracetamolu i ibuprofenu w stosunku odpowiadającym temu w produkcie leczniczym Gexiro (tj. stosunek paracetamolu do ibuprofenu wynoszący 3,3 do 1) i w dawkach w przybliżeniu równych tym, które otrzymaliby pacjenci stosujący produkt leczniczy Gexiro w maksymalnej zalecanej dawce, nie zwiększało ryzyka toksycznego działania na układ pokarmowy lub nerki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny (E 330)
Glicerol (E 422)
Maltitol ciekły (E 965)
Polisorbat 80
Sodu benzoesan (E 211)
Sodu cytrynian (E 331)

Sukraloza (E 955)
Celuloza mikrokrystaliczna i karmeloza sodowa (Vivapur MCG 591P)
Guma ksantan
Aromat owocowy, maskujący smak gorzki*
Aromat truskawkowy*
Aromat cukierkowy*
Aromat waniliowy*
Karmin (E 120)
Woda oczyszczona

* Zawiera glikol propylenowy (E 1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu: 3 miesiące podczas przechowywania w temperaturze 25°C lub poniżej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Gexiro jest dostępny w butelkach z PET koloru bursztynowego, zawierających 100 mL lub 200 mL zawiesiny, z zakrętką z PP/HDPE z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Strzykawka doustna z cylindrem z PP i tłokiem z HDPE o pojemności 5 mL z podziałką co 0,1 mL, służąca jako dozownik.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 27993

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.09.2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.01.2025