**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

**1. NÁZOV LIEKU**

Grippecton 200 mg/30 mg filmom obalené tablety

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg ibuprofénu a 30 mg pseudoefedrínium-chloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

**3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta.

Žlté, okrúhle, filmom obalené tablety. Priemer: približne 11 mm, hrúbka: približne 5 mm.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Symptomatická liečba upchatého nosa spojeného s akútnou rinosinusitídou s podozrením na vírusový pôvod, sprevádzaného bolesťou hlavy a/alebo horúčkou.

Grippecton 200 mg/30 mg je indikovaný u dospelých a dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

*Dospelí a dospievajúci vo veku 15 rokov a starší:*

Jedna tableta (čo zodpovedá 200 mg ibuprofénu a 30 mg pseudoefedrínium-chloridu) každých 6 hodín podľa potreby.

Pri závažnejších príznakoch, 2 tablety (čo zodpovedá 400 mg ibuprofénu a 60 mg pseudoefedrínium-chloridu) každých 6 hodín podľa potreby, do maximálnej celkovej dennej dávky 6 tabliet (čo zodpovedá 1 200 mg ibuprofénu a 180 mg pseudoefedrínium-chloridu).

Maximálna celková denná dávka 6 tabliet (čo zodpovedá 1 200 mg ibuprofénu a 180 mg pseudoefedrínium-chloridu) sa nesmie prekročiť.

Na krátkodobé použitie.

**Pri zhoršení príznakov sa má pacient poradiť s lekárom. Maximálne trvanie liečby sú 4 dni pre dospelých a 3 dni pre dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších.**

Ak prevažuje jeden z príznakov, či už bolesť/horúčka alebo upchatý nos, má sa uprednostniť liečba jednozložkovým liekom.

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

*Pediatrická populácia*

Grippecton 200 mg/30 mg je kontraindikovaný u pediatrických pacientov mladších ako 15 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť celé bez rozžuvania a zapiť veľkým pohárom vody, najlepšie počas jedla.

**4.3 Kontraindikácie**

* Precitlivenosť na ibuprofén, pseudoefedrínium-chlorid alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
* Pacienti vo veku do 15 rokov,
* Tehotné ženy počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.6),
* Dojčiace ženy (pozri časť 4.6),
* Pacienti s reakciami precitlivenosti (napr. bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo žihľavka) na kyselinu acetylsalicylovú alebo na iné nesteroidové protizápalové liečivá (NSAID) v anamnéze,
* Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia, ktorá súvisela s predchádzajúcou liečbou NSAID v anamnéze,
* Aktívny peptický vred alebo rekurentný vred/krvácanie (dve alebo viac odlišných epizód preukázaných vredov alebo krvácania) v anamnéze,
* Cerebrovaskulárne alebo iné krvácanie,
* Neobjasnené poruchy krvotvorby,
* Ťažká insuficiencia pečene,
* Ťažké zlyhanie obličiek,
* Ťažké zlyhanie srdca,
* Ťažké kardiovaskulárne poruchy, koronárne ochorenie srdca (ochorenie srdca, hypertenzia, angína pektoris) tachykardia, hypertyreoidizmus, cukrovka, feochromocytóm,
* Cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo prítomnosť rizikových faktorov vzniku mozgovej cievnej príhody (z dôvodu α-sympatomimetickej aktivity pseudoefedrínium-chloridu),
* Riziko glaukómu s uzavretým uhlom,
* Riziko retencie moču spojené s uretro-prostatickými poruchami,
* Infarkt myokardu v anamnéze,
* Záchvaty v anamnéze,
* Systémový lupus erythematosus,
* Súbežné používanie iných vazokonstrikčných látok používaných ako nosové dekongestíva, či už perorálne podávané alebo podávané do nosa (napr. fenylpropanolamín, fenylefrín a efedrín) a metylfenidátu (pozri časť 4.5),
* Súbežné používanie neselektívnych inhibítorov monoaminooxidázy (IMAO) (iproniazid) (pozri časť 4.5) alebo používanie inhibítorov monoaminooxidázy v priebehu posledných dvoch týždňov.

**4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Súbežnému používaniu Grippectonu 200 mg/30 mg s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy COX‑2, sa treba vyhnúť.

Nežiaduce účinky sa môžu zmierniť použitím minimálnej účinnej dávky počas čo najkratšieho času potrebného na potlačenie príznakov (pozri "Účinky na gastrointestinálny trakt" a "Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky" nižšie).

Ak príznaky pretrvávajú dlhšie, ako je maximálne odporúčané trvanie liečby týmto liekom (4 dni pre dospelých a 3 dni pre dospievajúcich), liečba sa má prehodnotiť a predovšetkým sa má zvážiť prospešnosť liečby antibiotikami.

Akútna rinosinusitída s podozrením na vírusový pôvod sa vyznačuje obojstrannými rinologickými príznakmi strednej závažnosti s prevládajúcim upchatím nosa, so závažnou alebo puriformnou rinoreou, a vyskytuje sa v epidemickom kontexte. Puriformný vzhľad rinorey je častý a systematicky nezodpovedá bakteriálnej superinfekcii.

Bolesť dutín počas prvých dní ochorenia súvisí s upchatím sliznice dutín (akútna kongestívna rinosinusitída) a najčastejšie ustúpi spontánne.

V prípade akútnej bakteriálnej sinusitídy je odôvodnená liečba antibiotikami.

Závažné kožné reakcie

Pri užívaní liekov obsahujúcich ibuprofén a pseudoefedrín sa môžu vyskytnúť závažné kožné reakcie, ako je akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Táto akútna pustulózna erupcia sa môže vyskytnúť počas prvých 2 dní liečby, s horúčkou a veľkým počtom malých, predovšetkým nefolikulárnych pustúl objavujúcich sa na rozšírenom edematóznom erytéme a predovšetkým lokalizovaných na kožných záhyboch, trupe a horných končatinách. Pacient musí byť dôkladne monitorovaný. Ak sa objavia prejavy a príznaky ako sú zvýšená telesná teplota, erytém alebo veľké množstvo malých pustúl, podávanie Grippectonu sa musí ukončiť a musia byť prijaté náležité opatrenia.

***Osobitné upozornenia súvisiace s pseudoefedrínium-chloridom:***

* Dávkovanie, odporúčané maximálne trvanie liečby (4 dni pre dospelých a 3 dni pre dospievajúcich) a kontraindikácie sa musia striktne dodržiavať (pozri časť 4.8).
* Pacienti majú byť informovaní, že liečba sa musí ukončiť, ak sa u nich vyvinie hypertenzia, tachykardia, palpitácie, srdcové arytmie, nauzea alebo akékoľvek neurologické príznaky, ako je nástup alebo zhoršenie bolesti hlavy.

Pred použitím tohto lieku majú pacienti kontaktovať svojho lekára v prípade:

* Hypertenzie, ochorenia srdca, hypertyreoidizmu, psychózy alebo cukrovky,
* Súbežného podávania antimigrenóznych liekov, hlavne vazokonstriktorov ergotamínových alkaloidov (z dôvodu α-sympatomimetickej aktivity pseudoefedrínu),
* Zmiešaných ochorení spojivových tkanív – tie zvyšujú riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8),
* Neurologických príznakov ako sú záchvaty, halucinácie, poruchy správania, agitácia a insomnia, ktoré boli popísané po systémovom podaní vazokonstriktorov, najmä počas febrilných epizód alebo pri predávkovaní. Tieto symptómy sa častejšie hlásia u pediatrickej populácii.

V dôsledku toho je vhodné:

* vyhnúť sa podaniu Grippectonu 200 mg/30 mg buď v kombinácii s liekmi, ktoré môžu znižovať epileptogénny prah, ako sú deriváty terpénov, klobutinol, liečivá podobné atropínu a lokálne anestetiká, alebo v prípade záchvatov v anamnéze,
* vo všetkých prípadoch striktne dodržiavať odporučené dávkovanie a informovať pacientov o riziku predávkovania, ak sa Grippecton 200 mg/30 mg užíva súbežne s inými liekmi obsahujúcimi vazokonstriktory.

Pacienti s uretro-prostatickými poruchami sú náchylnejší na rozvoj symptómov, ako je dyzúria a retencia moču.

Starší pacienti môžu byť citlivejší na účinky na centrálny nervový systém (CNS).

Ischemická kolitída

V súvislosti s užívaním pseudoefedrínu bolo hlásených niekoľko prípadov ischemickej kolitídy. Ak sa vyskytnú náhle abdominálne bolesti, rektálne krvácanie alebo iné príznaky ischemickej kolitídy, užívanie pseudoefedrínu sa má prerušiť a je potrebné vyhľadať lekárska pomoc.

Ischemická očná neuropatia

Pri pseudoefedríne boli hlásené prípady ischemickej očnej neuropatie. V prípade náhlej straty zraku

alebo zníženej zrakovej ostrosti, ako napríklad skotóm, sa má pseudoefedrín vysadiť.

***Opatrenia pri používaní, ktoré súvisia s pseudoefedrínium-chloridom:***

* U pacientov, ktorí majú podstúpiť plánovaný chirurgický výkon, pri ktorom sa budú používať prchavé halogénované anestetiká, je vhodnejšie liečbu Grippectonom 200 mg/30 mg ukončiť niekoľko dní pred chirurgickým výkonom s ohľadom na riziko vzniku akútnej hypertenzie (pozri časť 4.5).
* Atléti majú byť informovaní, že liečba pseudoefedrínium-chloridom môže viesť k pozitívnym výsledkom antidopingových testov.

Interferencia so sérologickými testami

Pseudoefedrín má potenciál znižovať spätné vychytávanie jobenguánu 131I v neuroendokrinných nádoroch, teda interferuje so scintigrafiou.

***Osobitné upozornenia súvisiace s ibuprofénom:***

Vznik bronchospazmu môže byť urýchlený u pacientov trpiacich bronchiálnou astmou alebo alergickým ochorením alebo s týmito ochoreniami v anamnéze. Liek sa v prípadoch astmy nemá užívať bez predošlej konzultácie s lekárom (pozri časť 4.3).

Pacienti, ktorí majú astmu spojenú s chronickou rinitídou, chronickou sinusitídou a/alebo nosovými polypmi majú pri užívaní kyseliny acetylsalicylovej a/alebo NSAID vyššie riziko vzniku alergických reakcií. Podávanie Grippectonu 200 mg/30 mg môže vyvolať akútny záchvat astmy, zvlášť u niektorých pacientov, ktorí sú alergickí na kyselinu acetylsalicylovú alebo na NSAID (pozri časť 4.3).

Dlhšie používanie akýchkoľvek liekov proti bolesti hlavy môže bolesť hlavy zhoršovať. V prípade výskytu tohto stavu alebo v prípade podozrenia na tento stav treba vyhľadať lekársku pomoc a ukončiť liečbu. Má sa vziať do úvahy diagnóza bolesti hlavy spôsobenej nadmerným používaním liekov u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému používaniu liekov proti bolesti hlavy.

Pred použitím tohto lieku sa majú pacienti poradiť so svojim lekárom v prípade, že majú poruchu zrážanlivosti krvi.

*Účinky na gastrointestinálny trakt:*

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo predchádzajúcimi gastrointestinálnymi príhodami v anamnéze alebo bez nich.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie, ktoré môžu byť fatálne, sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID u pacientov s vredom v anamnéze, predovšetkým ak bol skomplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov ako aj u pacientov súbežne užívajúcich nízke dávky kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko, sa má zvážiť kombinovaná liečba ochrannými látkami (napr. misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, predovšetkým starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek neobvyklé abdominálne príznaky (hlavne gastrointestinálne krvácanie) a to hlavne v začiatočných fázach liečby.

Osobitná opatrnosť sa vyžaduje u pacientov súbežne užívajúcich lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) alebo látky proti zrážavosti krvi, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba Grippectonom 200 mg/30 mg sa má okamžite ukončiť.

NSAID je potrebné podávať s opatrnosťou pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože môže dôjsť k exacerbácii ich ochorenia (pozri časť 4.8).

Pri súbežnej konzumácii alkoholu počas užívania NSAID môže byť zvýšený výskyt nežiaducich účinkov súvisiacich s liečivom, a to predovšetkým účinkov týkajúcich sa gastrointestinálneho traktu alebo centrálneho nervového systému.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky:

Kvôli zložke pseudoefedrínium-chloridu sú nasledujúce prípady kontraindikované (pozri časť 4.3) ťažké kardiovaskulárne poruchy, koronárne ochorenie srdca (ochorenie srdca, angina pectoris) tachykardia, hypertyreoidizmus, cukrovka, feochromocytóm, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo prítomnosť rizikových faktorov vzniku mozgovej cievnej príhody, infarkt myokardu v anamnéze.

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofénu, predovšetkým vo vysokých dávkach (nad 2 400 mg/deň) sa môže spájať s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo mozgová mŕtvica). Vo všeobecnosti epidemiologické štúdie nenaznačujú, že je užívanie nízkych dávok ibuprofénu (t.j. ≤ 1 200 mg/deň) spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod.

Pacienti s neliečenou hypertenziou, kongestívnym ochorením srdca (NYHA II‑III), potvrdeným ischemickým ochorením srdca, periférnym arteriálnym ochorením a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť ibuprofénom iba po dôkladnom zvážení a treba sa vyhnúť vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Liečba sa má tiež dôkladne zvážiť pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie), a to predovšetkým, ak sa vyžadujú vysoké dávky ibuprofénu (2 400 mg/deň).

*Kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s užívaním NSAID (pozri časť 4.8). Pacienti majú najväčšie riziko vzniku týchto reakcií na začiatku liečebného cyklu, pričom vo väčšine prípadov reakcia nastáva počas prvého mesiaca liečby. Grippecton 200 mg/30 mg sa má vysadiť pri prvom objavení sa kožnej vyrážky, lézií na sliznici alebo akýchkoľvek iných prejavov precitlivenosti.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Grippecton môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčími kiahňami. Ak sa Gripppecton podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

***Opatrenia pri používaní, ktoré súvisia s ibuprofénom:***

* Starší pacienti: Farmakokinetika ibuprofénu sa vekom nemení, u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávok. Starší pacienti sa však majú starostlivo sledovať, pretože je u nich častejší výskyt nežiaducich účinkov spojených s NSAID, predovšetkým gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť fatálne.
* Pri podávaní ibuprofénu pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ako je peptický vred, hiátová hernia alebo gastrointestinálne krvácanie) sa vyžaduje opatrnosť a špeciálne sledovanie.
* U pacientov so zlyhaním srdca, u pacientov s chronickou poruchou funkcie obličiek alebo pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká, u pacientov s hypovolémiou ako následok veľkého chirurgického výkonu a osobitne u starších pacientov sa v úvodných štádiách liečby vyžaduje starostlivé sledovanie objemu moču a funkcie obličiek. U dehydrovaných dospievajúcich existuje riziko poruchy funkcie obličiek.
* Ak sa v priebehu liečby vyskytnú poruchy zraku, má sa vykonať komplexné oftalmologické vyšetrenie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kombinácia pseudoefedrínu s:** | **Možná reakcia** |
| Neselektívne inhibítory monoaminooxidázy (IMAO) (iproniazid): | Paroxyzmálna hypertenzia a hypertermia, ktoré môžu byť fatálne. Z dôvodu dlhodobého účinku IMAO sa môže táto interakcia vyskytnúť až do 15 dní po vysadení IMAO. |
| Iné nepriamo pôsobiace perorálne alebo nazálne podávané sympatomimetiká alebo vazokonstrikčné liečivá, α-sympatomimetiká, fenylpropanolamín, fenylefrín, efedrín, metylfenidát: | Riziko vazokonstrikcie a/alebo hypertenzných kríz. |
| Reverzibilné inhibítory monoaminooxidázy A (RIMA), linezolid, dopaminergné ergotamínové alkaloidy, vazokonstrikčné ergotamínové alkaloidy: | Riziko vazokonstrikcie a/alebo hypertenzných kríz. |
| Prchavé halogénované anestetiká: | Perioperatívna akútna hypertenzia. Niekoľko dní pred plánovaným chirurgickým výkonom ukončiť liečbu Grippectonom 200 mg/30 mg. |
| Guanetidín, rezerpín a metyldopa: | Môže sa znížiť účinok pseudoefedrínu. |
| Tricyklické antidepresíva: | Môže sa znížiť alebo zvýšiť účinok pseudoefedrínu. |
| Digitális, chinidín alebo tricyklické antidepresíva: | Zvýšená frekvencia arytmie. |

|  |  |
| --- | --- |
| **Súbežné užívanie ibuprofénu s:** | **Možná reakcia** |
| Iné NSAID vrátane salicylátov a selektívnych inhibítorov COX‑2: | Súbežné podávanie viacerých NSAID môže zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania z dôvodu synergického účinku. Súbežnému užívaniu ibuprofénu s inými NSAID sa má preto vyhnúť (pozri časť 4.4). |
| Digoxín: | Súbežné užívanie Grippectonu 200 mg/30 mg s liekmi obsahujúcimi digoxín môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola digoxínu v sére sa pri správnom užívaní (maximálne počas 4 dní) spravidla nevyžaduje.  |
| Kortikosteroidy: | Kortikosteroidy, pretože môžu zvýšiť riziko nežiaducich reakcií, týkajúce sa najmä gastrointestinálneho traktu (gastrointestinálne ulcerácie alebo krvácanie) (pozri časť 4.3). |
| Antiagregačné látky: | Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). |
| Kyselina acetylsalicylová: | Súbežné používanie ibuprofénu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možného zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov.Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, keď sa podávajú súbežne. Aj keď existujú nejasnosti ohľadom extrapolácie týchto údajov pre klinickú situáciu, možnosť, že pravidelné, dlhodobé užívanie ibuprofénu môže znižovať kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej nemôže byť vylúčená. Žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pre príležitostné použitie ibuprofénu (pozri časť 5.1). |
| Antikoagulanciá:(napr.: warfarín, tiklopidín, klopidogrel, tirofiban, eptifibatid, abciximab, iloprost) | NSAID, ako je ibuprofén, môžu zosilniť účinok antikoagulancií ako takých (pozri časť 4.4). |
| Fenytoín: | Súbežné užívanie Grippectonu 200 mg/30 mg s liekmi obsahujúcimi fenytoín môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola sérového fenytoínu sa pri správnom používaní (maximálne počas 4 dní) zvyčajne nevyžaduje.  |
| Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): | Zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). |
| Lítium: | Súbežné užívanie Grippectonu 200 mg/30 mg s liekmi obsahujúcimi lítium môže zvýšiť sérové hladiny týchto liekov. Kontrola sérového lítia sa pri správnom používaní (maximálne počas 4 dní) spravidla nevyžaduje.  |
| Probenecid a sulfinpyrazón: | Lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu oneskoriť vylučovanie ibuprofénu. |
| Diuretiká, inhibítory ACE, a blokátory beta-receptorov a antagonisty angiotenzínu II: | NSAID môžu znížiť účinok diuretík a iných antihypertenzných liekov. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti so zhoršenou funkciou obličiek) môže mať súbežné podávanie inhibítorov ACE, blokátorov beta‑receptorov alebo antagonistov angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, za následok ďalšie zhoršenie funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Preto sa má táto kombinácia podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť adekvátne hydratovaní a je potrebné zvážiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby, a potom pravidelne. |
| Draslík šetriace diuretiká: | Súbežné podávanie Grippectonu 200 mg/30 mg a draslík šetriacich diuretík môže viesť k hyperkaliémii (odporúča sa kontrola sérového draslíka). |
| Metotrexát: | Podávanie Grippectonu 200 mg/30 mg v priebehu 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšeným koncentráciám metotrexátu a k zvýšeniu jeho toxického účinku. |
| Cyklosporín: | Riziko poškodenia obličiek súvisiace s cyklosporínom sa zvyšuje súbežným podávaním niektorých nesteroidových antiflogistík. Tento účinok nemožno vylúčiť ani pri kombinácii cyklosporínu s ibuprofénom. |
| Takrolimus: | Ak sa tieto dva lieky podávajú súbežne, je zvýšené riziko nefrotoxicity. |
| Zidovudín: | U HIV (+) hemofilikov užívajúcich súbežnú liečbu zidovudínom a ibuprofénom existuje zvýšené riziko hemartróz a hematómov. |
| Deriváty sulfonylmočoviny: | Klinické zistenia preukázali interakcie medzi nesteroidovými antiflogistikami a antidiabetikami (derivátmi sulfonylmočoviny). Hoci interakcie medzi ibuprofénom a derivátmi sulfonylmočoviny neboli doteraz zaznamenané, preventívne sa pri súbežnom užívaní odporúča kontrola hodnôt glukózy v krvi. |
| Chinolónové antibiotiká: | Údaje získané na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko kŕčov v súvislosti s chinolónovými antibiotikami. Pacienti užívajúci NSAID a chinolóny môžu mať zvýšené riziko rozvoja kŕčov. |
| Heparíny; *Gingko biloba*: | Zvýšené riziko krvácania. |

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

*Pseudoefedrínium-chlorid:*

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Používanie pseudoefedrínium-chloridu znižuje prekrvovanie maternice, ale klinické údaje ohľadne účinkov na graviditu nie sú dostatočné.

*Ibuprofén:*

Inhibícia syntézy prostaglandínu môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývoj embrya/plodu.

Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínu v skorom štádiu tehotenstva. Predpokladá sa zvyšovanie rizika s dávkou a trvaním liečby.

U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínu má za následok zvýšený výskyt pred- a poimplantačných potratov a zvýšenú embryofetálnu úmrtnosť. Okrem toho sa u zvierat, ktorým sa podával inhibítor syntézy prostaglandínov počas organogenetického štádia, hlásil zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych malformácií.

Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa ibuprofén nemá podávať, ak to nie je úplne nevyhnutné. Ak sa ibuprofén použije u ženy, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého alebo druhého trimestra gravidity, má sa použiť čo najnižšia možná dávka pri čo najkratšom čase podávania.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť **plod**:

-kardiopulmonárnej toxicite (s predčasným uzavretím ductus arteriosus a pulmonárnou hypertenziou),

-renálnej dysfunkcii, ktorá môže pokročiť do zlyhania obličiek s oligohydroamniónom,

**matku a plod na konci gravidity:**

-možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť i po veľmi nízkych dávkach,

-inhibícii kontrakcií maternice vedúcich k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je použitie tohto lieku:

Kontraindikované počas tretieho trimestra gravidity a počas prvého a druhého trimestra sa má liek podávať iba ak to je úplne nevyhnutné.

Dojčenie

Opatrenia, ktoré treba urobiť v období dojčenia, vyplývajú z prítomnosti pseudoefedrínium-chloridu v lieku: pseudoefedrínium-chlorid sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Z hľadiska možných kardiovaskulárnych a neurologických účinkov vazokonstrikčných liečiv je používanie tohto lieku v období dojčenia kontraindikované.

Fertilita:

Existujú obmedzené dôkazy, že lieky, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu ovplyvnením ovulácie spôsobiť zníženie fertility u žien. Tento účinok je po ukončení liečby reverzibilný.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Grippecton 200 mg/30 mg má malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti, u ktorých sa vyskytne závrat, neobvyklá bolesť hlavy a poruchy zraku alebo sluchu, nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje. Jednorazové podanie alebo krátkodobé používanie tohto lieku zvyčajne nevyžaduje žiadne špeciálne opatrenia.

* 1. **Nežiaduce účinky**

Najčastejšie pozorované nežiaduce reakcie súvisiace s ibuprofénom sú gastrointestinálneho charakteru. Môže sa vyskytnúť peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, ktoré sú niekedy fatálne, a to hlavne u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní boli hlásené nauzea, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Menej často sa pozorovala gastritída. Vo všeobecnosti sa riziko vzniku nežiaducich reakcií (predovšetkým rozvoja závažných gastrointestinálnych komplikácií) zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou a so zvyšujúcim sa trvaním liečby.

Po liečbe ibuprofénom boli hlásené reakcie precitlivenosti. Môžu pozostávať z:

(a) Nešpecifickej alergickej reakcie a anafylaxie,

(b) Reaktivity dýchacieho traktu zahŕňajúcej astmu, zhoršenie astmy, bronchospazmus alebo dyspnoe,

(c) Zmiešaných kožných ochorení zahŕňajúcich vyrážky rôzneho druhu, svrbenie, žihľavku, purpuru, angioedém a zriedkavejšie exfoliatívne a bulózne dermatózy (zahŕňajúce epidermálnu nekrolýzu a multiformný erytém).

U pacientov s existujúcimi autoimunitnými ochoreniami (ako je systémový lupus erythematosus, zmiešané ochorenia spojivových tkanív) sa počas liečby ibuprofénom pozorovali jednotlivé prípady symptómov aseptickej meningitídy, ako je stuhnutá šija, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo dezorientácia.

V súvislosti s liečbou NSAID sa hlásil edém, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofénu, a to predovšetkým vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) môžu súvisieť s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo mozgovej mŕtvice) (pozri časť 4.4).

Nasledujúci zoznam nežiaducich reakcií súvisí so zaznamenanými skúsenosťami s ibuprofénom a pseudoefedrínium-chloridom pri OTC dávkach na krátkodobé použitie. Pri liečbe chronických stavov, pri dlhodobej liečbe, sa môžu vyskytnúť ďalšie nežiaduce účinky.

Pacienti majú byť informovaní, že užívanie Grippectonu 200 mg/30 mg musia okamžite ukončiť a vyhľadať lekára, ak sa u nich vyskytnú závažné nežiaduce reakcie.

|  |
| --- |
| Veľmi časté (≥ 1/10) |
| Časté (≥ 1/100 až < 1/10) |
| Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) |
| Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) |
| Veľmi zriedkavé (< 1/10 000) |
| Neznáme (z dostupných údajov) |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infekcie a** **nákazy** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Exacerbácia infekčných zápalov (napr. nekrotizujúcej fasciitídy), aseptická meningitída (stuhnutosť šije, bolesť hlavy, nauzea, vracanie, horúčka alebo dezorientácia u pacientov s prítomnými autoimunitnými ochoreniami (Systémový Lupus Erythematosus (SLE), zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) |
| **Poruchy krvi a** **lymfatického** **systému** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Poruchy krvotvorby (anémia,leukopénia, trombocytopénia, pancytopénia, agranulocytóza) |
| **Poruchy imunitného systému** | Ibuprofén | Menej časté | Reakcie precitlivenosti so žihľavkou, svrbením a astmatické záchvaty (s poklesom krvného tlaku) |
|  | Ibuprofén a pseudoefedrínium-chlorid | Veľmi zriedkavé | Závažné generalizované reakcie precitlivenosti, prejavy môžu byť opuch tváre, angioedém, dyspnoe, tachykardia, pokles krvného tlaku, anafylaktický šok |
| **Psychické poruchy** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Psychotické reakcie, depresia |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Agitácia, halucinácie, úzkosť, abnormálne správanie, insomnia |
| **Poruchy nervového systému** | Ibuprofén | Menej časté | Poruchy centrálneho nervového systému, ako je bolesť hlavy, závrat, nespavosť, agitácia, podráždenosť alebo únava |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Zriedkavé  | Insomnia, nervozita, úzkosť, nepokoj, tras, halucinácie |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Hemoragická mozgová príhoda, ischemická mozgová príhoda, kŕče, bolesť hlavy |
| **Poruchy oka** | Ibuprofén | Menej časté | Poruchy zraku |
| Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Ischemická očná neuropatia |
| **Poruchy ucha a labyrintu** | Ibuprofén | Zriedkavé | Tinnitus |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Palpitácie, srdcové zlyhanie, infarkt myokardu |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Palpitácie, tachykardia, bolesť na hrudi, arytmia |
| **Poruchy ciev** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Arteriálna hypertenzia |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Hypertenzia |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Pseudoefedrínium-chlorid | Zriedkavé  | Exacerbácia astmy alebo reakcie precitlivenosti s bronchospazmom |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Ibuprofén | Časté | gastrointestinálny diskomfort, dyspepsia, abdominálna bolesť, nauzea, vracanie, flatulencia, hnačka, zápcha, slabé krvácanie do gastrointestinálneho traktu, ktoré môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť anémiu |
|  | Ibuprofén | Menej časté | Gastrointestinálne vredy s krvácaním a/alebo perforáciou, gastritída, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4) |
|  | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Ezofagitída, pankreatitída, tvorba membranóznych striktúr |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Sucho v ústach, smäd, nauzea, vracanie, ischemická kolitída |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Dysfunkcia pečene, poškodenie pečene, predovšetkým pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene, akútna hepatitída |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | Ibuprofén | Menej časté | Rôzne kožné vyrážky |
|  | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (Lyellov syndróm), alopécia, závažné kožné infekcie a počas infekcie ovčích kiahní komplikácie v mäkkých tkanivách |
|  | Ibuprofén | Neznáme | Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS); akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP) |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Vyrážka, žihľavka, svrbenie, hyperhidróza, závažné kožné reakcie, vrátane akútnej generalizovanej exantematóznej pustulózy (AGEP) |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Ibuprofén | Zriedkavé | Poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza) a zvýšené koncentrácie kyseliny močovej v krvi |
|  | Ibuprofén | Veľmi zriedkavé | Zvýšené hladiny sérového kreatinínu, edém (predovšetkým u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo renálnou insuficienciou), nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, akútna renálna insuficiencia |
|  | Pseudoefedrínium-chlorid | Neznáme | Ťažkosti s močením |

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Predávkovanie**

Klinické účinky predávkovania týmto liekom súvisia pravdepodobnejšie s pseudoefedrínium-chloridom než s ibuprofénom. Účinky nekorelujú celkom s užitou dávkou vzhľadom na interindividuálnu citlivosť na sympatomimetické vlastnosti.

*Symptómy sympatomimetického účinku*

Depresia CNS: napr. sedácia, apnoe, cyanóza, kóma

Stimulácia CNS (ktorá je pravdepodobnejšia u detí): napr. insomnia, halucinácie, záchvaty, tras

Okrem príznakov už uvedených ako nežiaduce účinky, sa môžu vyskytnúť nasledovné príznaky: hypertenzná kríza, srdcové arytmie, svalová slabosť a svalové napätie, eufória, rozrušenie, smäd, bolesť na hrudi, závrat, tinnitus, ataxia, rozmazané videnie, hypotenzia.

*Symptómy súvisiace s ibuprofénom (ďalšie gastrointestinálne a neurologické symptómy k už uvedeným ako nežiaduce účinky)*

Ospanlivosť, nystagmus, tinnitus, hypotenzia, strata vedomia.

Pri vážnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza.

*Terapeutické opatrenia*

Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum.

Ak sa pacient dostaví v priebehu jednej hodiny od užitia možnej toxickej dávky, má sa zvážiť podanie aktívneho uhlia.

Majú sa kontrolovať elektrolyty a urobiť EKG. V prípade kardiovaskulárnej nestability a/alebo symptomatickej nerovnováhy elektrolytov sa má nasadiť symptomatická liečba.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antitusiká a lieky proti nachladnutiu, iné liečivá proti nachladnutiu.

ATC kód: R05X

Pseudoefedrínium-chlorid je sympatomimetikum, ktoré, ak sa podáva systémovo, pôsobí ako nosové dekongestívum.

Ibuprofén je NSAID, ktoré patrí do triedy liečiv deriváty kyseliny propiónovej. Je to derivát kyseliny arylkarboxylovej, ktorý má analgetické, antipyretické a protizápalové vlastnosti, ako aj krátkodobo pôsobiaci inhibičný účinok na funkciu trombocytov. Všetky tieto vlastnosti sa spájajú s jeho schopnosťou inhibovať syntézu prostaglandínov.

Grippecton 200 mg/30 mg je kombináciou vazokonstriktora (pseudoefedrínium-chloridu) s analgetickou dávkou NSAID (ibuprofénu).

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívnym spôsobom inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podávajú súčasne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukázali, že ak sa jednorazové dávky 400 mg ibuprofénu podali buď 8 hodín pred podaním alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), znížil sa účinok kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo na agregáciu trombocytov. Aj keď existujú neistoty ohľadne extrapolácie týchto účinkov do klinickej situácie, možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofénu bude znižovať kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej sa nedá vylúčiť. Žiadny klinicky významný účinok sa nepovažuje za pravdepodobný pri príležitostnom použití ibuprofénu (pozri časť 4.5).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Ibuprofén:

Farmakokinetika ibuprofénu je pri terapeutických dávkach lineárna.

*Absorpcia:*

Maximálne plazmatické hladiny sa po perorálnom podaní dosiahnu v priebehu 90 minút.

Po jednorazovej dávke sú maximálne plazmatické hladiny u dospelých proporcionálne k podanej dávke (Cmax je 17 ± 3,5 µg/ml pri dávke 200 mg a 30,3 ± 4,7 µg/ml pri dávke 400 mg). Absorpcia ibuprofénu sa predlžuje jedlom.

*Distribúcia*

Ibuprofén sa neakumuluje. Väzba na plazmatické proteíny je 99 %.

V synoviálnej tekutine sa nachádzajú stabilné hladiny ibuprofénu medzi dvoma až ôsmimi hodinami po podaní, s hodnotou Cmax v synoviálnej tekutine asi jednej tretiny hodnoty Cmax v plazme. Množstvo ibuprofénu vylúčené do materského mlieka dojčiacich žien je po podaní 400 mg každých 6 hodín nižšie ako 1 mg za 24 hodín.

*Biotransformácia:*

Ibuprofén nie je induktor enzýmov. Asi 90 % dávky sa metabolizuje na neaktívne metabolity.

*Eliminácia*:

Ibuprofén sa vylučuje hlavne močom. Ibuprofén sa úplne vylúči do 24 hodín, s 10 % v nezmenenej forme a 90 % vo forme neaktívnych metabolitov, ktoré sú predovšetkým konjugátmi glukuronidu.

Polčas eliminácie je približne 2 hodiny.

Farmakokinetické parametre ibuprofénu sú iba mierne zmenené u starších pacientov, u pacientov so zlyhaním obličiek a u pacientov s pečeňovou insuficienciou. Pozorované zmeny nevyžadujú žiadnu úpravu dávky.

Pseudoefedrínium-chlorid:

Po perorálnom podaní sa pseudoefedrínium-chlorid z veľkej časti vylučuje nezmenený (70 až 90 %) obličkami.

Polčas eliminácie závisí od pH moču.

Alkalizácia moču vedie k zvýšenej tubulárnej reabsorpcii, a tým predlžuje polčas eliminácie pseudoefedrínium-chloridu.

**5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Hodnoty LD50 pre kombináciu ibuprofénu a pseudoefedrínium-chloridu v štúdiách akútnej perorálnej toxicity boli: 2,40 g/kg u myší a 1,45 g/kg u potkanov.

Nevykonali sa žiadne štúdie toxicity po opakovanom podávaní pre kombináciu ibuprofénu a pseudoefedrínium-chloridu.

Pre ibuprofén ani pre kombináciu pseudoefedrínium-chlorid/ibuprofén sa pri použití Amesovho testu nepozorovala žiadna mutagenita.

Subchronická a chronická toxicita ibuprofénu v pokusoch na zvieratách sa prejavila hlavne vo forme lézií a ulcerácií v gastrointestinálnom trakte. V štúdiách na potkanoch a myšiach sa nenašiel žiaden dôkaz karcinogénneho účinku ibuprofénu.

Štúdie reprotoxicity u myší a potkanov s individuálnymi zložkami (~ 100 mg/kg ibuprofénu; ~ 15 mg/kg pseudoefedrínium-chloridu) ani s kombináciou týchto látok neodhalil žiaden náznak materskej alebo fetálnej toxicity alebo teratogenity.

V dávkach toxických pre matku indukoval pseudoefedrínium-chlorid fetotoxicitu (znížená hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia) u potkanov. Pre pseudoefedrínium-chlorid sa nevykonali štúdie fertility ani peri-postnatálne štúdie.

Publikované štúdie reprodukčnej toxicity preukázali inhibíciu ovulácie u králikov a poruchu implantácie u rôznych druhov zvierat (králiky, potkany a myši). Štúdie u potkanov a králikov preukázali, že ibuprofén prechádza placentou a pri dávkach toxických pre matku sa pozoroval zvýšený výskyt malformácií (napr. ventrikulárne defekty septa).

Liečivo ibuprofén môže vykazovať environmentálne riziko pre vodné prostredie, hlavne pre ryby.

**6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Jadro tablety

celulóza, mikrokryštalická

hydrogenfosforečnan vápenatý, bezvodý

kroskarmelóza, sodná soľ

kukuričný škrob

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý

stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza

makrogol 400

mastenec

oxid titaničitý (E 171)

žltý oxid železitý (E 172)

**6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

**6.3 Čas použiteľnosti**

36 mesiacov.

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 30 ºC.

* 1. **Druh obalu a obsah balenia**

Detský bezpečnostný blister z PVC/PVDC/hliníkovej fólie.

Veľkosti balení: 10, 12, 20 alebo 24 filmom obalených tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Krewel Meuselbach GmbH

Krewelstrasse 2

D-53783 Eitorf
Nemecko

tel.: +49 2243 / 87-0

fax: +49 2243 / 87-175

e-mail: info@krewel-meuselbach.de

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

07/0143/16-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marca 2016

Dátum posledného predĺženia: 25. septembra 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2020