

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20220100
Разрешение №	68092 / 11-03-2025
BG/MA/MP -	
Оборудване №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сиафен Дуо 200 mg/500 mg филмирани таблетки
Syafen Duo 200 mg/500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ибупрофен 200 mg и парацетамол 500 mg.
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Сиви, лъскави, елипсовидни филмирани таблетки с обозначение „200 M 500“ от едната страна.
Таблетките са с дължина 18,9 – 19,4 mm и ширина 8,9-9,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За временно облекчаване на лека до умерена болка свързана с мигрена, главоболие, болки в гърба, менструални болки, зъбобол, ревматични и мускулни болки, болки от нетежък артрит, симптоми на настинка и грип, болки в гърлото и пирексия. Този продукт е особено подходящ за болки, които не се облекчават само от ибупрофен или парацетамол.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време за облекчаване на симптомите (виж точка 4.4). Пациентът трябва да се консултира с лекар, ако симптомите не изчезнат или се влошат, или ако се нуждае от лекарствения продукт за по-дълго от 3 дни.

Дозировка

Възрастни: Една таблетка да се взима до три пъти дневно с вода. Интервалът между единичните дози трябва да бъде поне шест часа.

Ако дозата от една таблетка не овладее симптомите, максимум две таблетки могат да се вземат до три пъти на ден. Интервалът между приемите трябва да е поне шест часа.

Не взимайте повече от шест таблетки (1200 mg ибупрофен, 3000 mg парацетамол) за всеки период от 24 часа.

Нежеланите реакции могат да се сведат до минимум ако се спазва препоръката пациентите да приемат това лекарство заедно с храна.

Педиатрична популация

Да не се използва при деца и юноши под 18 годишна възраст.

Популация в старческа възраст

Не се изискват специални модификации на дозата (виж точка 4.4).

Пациентите в старческа възраст са с повишен риск от сериозни последствия при нежелани събития. Ако приемът на НСПВС се считат за необходим, трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време. Пациентът трябва да се мониторира редовно за стомашно-чревна кървене по време на терапия с НСПВС.

Начин на приложение

Перорална употреба.



Продължителност на лечението

Това лекарство е само за краткосрочна употреба и не се препоръчва да се използва за повече от 3 дни.

4.3 Противопоказания

- При пациенти с известна свръхчувствителност към активните вещества – ибупрофен, парацетамол или към някое от помощните вещества, описани в точка 6.1.
- При пациенти с анамнеза за свръхчувствителни реакции (напр. бронхоспазм, ангиоедем, астма, ринит или уртикария) свързани с ацетилсалицилова киселина или други нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).
- При пациенти с настояща или минала анамнеза за стомашно-чревни язви/перфорации или кръвоизлив, включително такива свързани с НСПВС (вж. точка 4.4).
- При пациенти с дефекти в кръвосъсирването.
- При пациенти с тежка чернодробна, бъбречна или сърдечна недостатъчност (NYHA клас IV) (вж. точка 4.4).
- При съвместна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2 (COX-2) и ацетилсалицилова киселина в дневни дози над 75 mg – повишен риск от нежелани реакции (вж. точка 4.5).
- При съвместна употреба с други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол – повишен риск от сериозни нежелани ефекти (вж. точка 4.5).
- По време на последния триместър от бременност, поради риск от преждевременно затваряне на ductus arteriosus на фетуса с възможна пулмонална хипертония (вж. точка 4.6).
- При деца и юноши под 18 годишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Това лекарство е за краткосрочна употреба и не се препоръчва да се използва за повече от 3 дни.

Парацетамол:

Съобщени са случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина (HAGMA), дължаща се на пироглутаминова ацидоза при пациенти с тежко заболяване като тежко бъбречно увреждане и сепсис, или при пациенти с недохранване или с други източници на дефицит на глутатион (напр. хроничен алкохолизъм), които са лекувани с парацетамол в терапевтична доза за продължителен период или комбинация от парацетамол и флуоксацилин. Ако се подозира HAGMA поради пироглутаминова ацидоза, се препоръчва незабавно прекратяване на парацетамол и внимателно наблюдение. Измерването на 5-оксопролин в урината може да бъде полезно за идентифициране на пироглутаминова ацидоза като основна причина за HAGMA при пациенти с множество рискови фактори.

Препоръчително е парацетамол да се прилага внимателно при пациенти с тежки бъбречни или тежки чернодробни увреждания. Опасността от предозиране с парацетамол е по-висока при пациенти с нециротично неалкохолно чернодробно заболяване. Не приемайте с никакви други лекарствени продукти, съдържащи парацетамол. В случай на предозиране трябва незабавно да се потърси съвет от медицинско лице, дори пациентът да се чувства добре, поради опасността от забавено във времето, сериозно увреждане на черния дроб (вж. точка 4.5).

Ибупрофен:

Нежеланите събития могат да бъдат сведени до минимум като се взима най-ниската ефективна доза за възможно най-краткия период от време, необходим за овладяване на симптомите (вж. точка 4.2, „Стомашно-чревни и сърдечносъдови рискове“ по-долу) и от пациенти вземащи дозата с храна (вж. точка 4.2).

Пациенти в старческа възраст:

Пациентите в напреднала възраст имат повишена честота на нежелани реакции към НСПВС, включително стомашно-чревен кръвоизлив и перфорации които могат да бъдат фатални (вж. точка 4.4).



Изисква се повишено внимание при пациенти, които имат:

- **Дихателни нарушения:**

Съобщени са случаи на бронхоспазми, причинени от НСПВС при пациенти с настояща или минала анамнеза за бронхиална астма или алергично заболяване.

- **Сърдечносъдови, бъбречни и чернодробни увреждания:**

Прилагането на НСПВС може да причини дозозависимо намаляване на образуването на простагландин и да причини бъбречна недостатъчност. С повишен риск от такава реакция са пациентите с нарушена бъбречна функция, сърдечни увреждания, чернодробна дисфункция, пациентите, приемащи диуретици и тези в старческа възраст. Бъбречната функция трябва да се проследява при тези пациенти. Лечението трябва да бъде прекратено при пациентите, развили тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3).

- **Сърдечносъдови и мозъчно-съдови ефекти**

Пациентите с анамнеза за високо кръвно налягане и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност се нуждаят от адекватно наблюдение и съвети, тъй като има сведения за задържане на течности и едем, при лечение с НСПВС. Клиничните проучвания сочат, че употребата на ибупрофен особено във високи дози (2400 mg на ден), може да доведе до леко покачване на риска от случаи на артериални тромбози (напр. миокарден инфаркт или инсулт). Като цяло, епидемиологичните проучвания не показват връзка между ниски дози ибупрофен (напр. ≤ 1200 mg на ден) и увеличаване риска от артериални тромбози. Пациентите с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност (NYHA II-III), установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална оклузивна болест и/или мозъчно-съдова болест могат да се лекуват с ибупрофен само след внимателно обмисляне и високите дози (2400 mg/ден) трябва да се избягват. Необходимо е внимателно да се обмисли започването на дългосрочно лечение за пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови събития (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене), особено ако са необходими високи дози ибупрофен (2400 mg/ден).

Случаи на синдром на Kounis са докладвани при пациенти, лекувани със Сиафен Дуо. Синдромът на Kounis се дефинира като сърдечносъдови симптоми в резултат на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързана с констрикция на коронарните артерии и потенциално водеща до инфаркт на миокарда.

- **Стомашно-чревни кръвоизливи, язви и перфорации:**

Стомашно-чревно (СЧ) кървене, улцерирание и перфориране, които биха могли да бъдат фатални, са докладвани при всички НСПВС по всяко време на лечението, със или без предупредителни симптоми или с анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития. Опасността от стомашно-чревно кървене, образуване на язви или перфориране се повишава заедно с увеличаването на дозите на НСПВС при пациенти, които преди са имали язви, особено ако са били с усложнения като кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3) и при пациентите в старческа възраст. Тези пациенти трябва да започнат лечението с възможно най-ниската доза. Може да се обмисли комбинирана терапия с протективни препарати (напр. мизопропростол или инхибитори на протонната помпа) за тези пациенти, както и за пациенти за които са необходими съвместно прилагане на ниска доза ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които могат да повишат риска от стомашно-чревни събития (вж. по-долу и точка 4.5). Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено тези в старческа възраст, трябва да докладват всички необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), предимно в началните етапи на лечението.

Препоръчва се повишено внимание при пациентите, приемащи едновременно лекарства, които биха могли да повишат риска от язви или кръвоизлив, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти като варфарин, селективни инхибитори на обратния захват на серотонин или противотромбоцитни агенти като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5). При поява на стомашно-чревен кръвоизлив или язви у пациенти, които взимат продукт, съдържащи ибупрофен, лечението трябва да се прекрати. НСПВС трябва да се прилагат



предпазливо на пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявания (язвен колит, болест на Крон), тъй като тези състояния могат да се обострят (вж. точка 4.8).

- **Системен лупус еритематозус и смесена съединителнотъканна болест:**
Може да има повишен риск от асептичен менингит при пациенти страдащи от системен лупус еритематозус и смесена съединителнотъканна болест (вж. точка 4.8).
- **Тежки кожни нежелани реакции (SCAR):**
Тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително ексфолиативен дерматит, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) и остра генерализирана екзантемна пустулоза (AGEP), които може да са животозастрашаващи или с летален изход, са съобщени във връзка с употребата на ибупрофен (вж. точка 4.8). Повечето от тези реакции възникват в рамките на първия месец.
При поява на признаци и симптоми, предполагащи появата на тези реакции, ибупрофен трябва да бъде незабавно спрял и да се обмисли алтернативно лечение (според необходимостта).
- **Нарушен фертилитет при жени:**
Употребата на продукта може да увреди фертилитета и не се препоръчва за жени, които правят опити да забременеят. За жени които имат затруднения със забременяването или чийто фертилитет е в процес на изследване, е редно да се обмисли преустановяване употребата на продукта.
- **Маскиране на симптомите на подлежащите инфекции**
Този лекарствен продукт може да маскира симптомите на инфекция, което би довело до забавяне началото на адекватно лечение и следователно до влошаване на изхода от инфекцията. Това е наблюдавано при бактериална пневмония, придобита в обществото и бактериални усложнения при варицела. Когато това лекарство се прилага за повишена температура или успокояване на болката, свързана с инфекции се препоръчва наблюдение на инфекцията. При извънболнични условия, пациентът трябва да се посъветва с лекар, ако симптомите персистират или се влошат.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Този продукт (както всички други продукти съдържащи парацетамол) не трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи парацетамол – увеличен риск от сериозни странични ефекти (вж. точка 4.3).

Трябва да се внимава, когато парацетамол се използва едновременно с флуфлоксацилин, тъй като паралелният прием е свързан с метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина поради пироглутаминова ацидоза, особено при пациенти с рискови фактори (вж. точка 4.4).

Този продукт (както всички други продукти съдържащи ибупрофен и НСПВС) не трябва да се използва едновременно с:

- Ацетилсалицилова киселина, освен в ниска доза (не повече от 75 mg на ден) по лекарско предписание, тъй като това може да повиши риска от нежелани събития (вж. точка 4.4). Експерименталните данни с ибупрофен сочат, че той може напълно да инхибира ефекта от ниски дози ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцитите, когато се приемат едновременно. Макар екстраполирането на тези данни към клиничната ситуация да е несигурно, не може да бъде изключена възможността редовната, дългосрочна употреба на ибупрофен да намали кардиопротективния ефект на ниски дози ацетилсалицилова киселина. Смята се, че няма голяма вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 5.1).
- Други НСПВС, включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори, тъй като те могат да повишат риска от нежелани събития (вж. точка 4.3).



Този продукт (както и всеки друг продукт, съдържащ парацетамол) трябва да се използва внимателно в комбинация с:

- Хлорамфеникол: повишена плазмена концентрация на хлорамфеникол.
- Холестирамин: скоростта на резорбция на парацетамол се намалява от холестирамин. Следователно, холестирамин не бива да се взема в рамките на един час, ако се търси максимална аналгезия.
- Метоклопрамид и домперидон: резорбцията на парацетамол се увеличава от метоклопрамид и домперидон. Няма нужда обаче да се избягва съвместната употреба.
- Варфарин: антикоагулантният ефект на варфарин и на други кумарини може да се повиши от продължителната редовна употреба на парацетамол с повишен риск от кръвоизливи; епизодичната употреба не оказва значим ефект.

Този продукт (както всеки друг продукт, съдържащ ибупрофен или НСПВС) трябва да се употребява внимателно в комбинация с:

- Антикоагуланти: НСПВС могат да усилят ефектите на антикоагулантите, например варфарин.
- Антихипертензивни (АСЕ-инхибитори и Ангиотензин II антагонисти) и диуретици: НСПВС могат да понижат ефектите на тези лекарства. При някои пациенти с компрометирана бъбречна функция (напр. обезводнени пациенти или пациенти в старческа възраст с компрометирана бъбречна функция) съвместното приложение на АСЕ-инхибитор или Ангиотензин II антагонисти и агенти, които инхибират циклооксигеназата, може да доведе до допълнително влошаване на бъбречната функция, включително и възможна остра бъбречна недостатъчност, която обикновено е обратима. Тези взаимодействия трябва да се вземат предвид при пациенти, които приемат СОХ-инхибитори съвместно с АСЕ-инхибитори или Ангиотензин II антагонисти. Следователно, комбинацията трябва да се прилага внимателно, особено при пациенти в старческа възраст. Пациентите трябва да са достатъчно хидратирани и трябва да се обмисли наблюдението на бъбречната им функция след началото на съвместна терапия и периодично след това. Диуретиците могат да увеличат риска от нефротоксичност на НСПВС.
- Антитромбоцитни агенти и селективни инхибитори на обратния захват на серотонин (SSRI): повишен риск от стомашно-чревни кръвоизливи (вж. точка 4.4).
- Ацетилсалицилова киселина: експерименталните данни сочат, че ибупрофен може конкурентно да инхибира ефекта на ниски дози ацетилсалицилова киселина върху агрегацията на тромбоцитите, когато се дозират едновременно. Макар да не е сигурно доколко тези данни могат да се екстраполират в клинична обстановка, възможността редовна, дългосрочна доза ибупрофен да намали кардиопротективния ефект на ниски дози ацетилсалициловата киселина не може да бъде изключена. Смята се, че няма голяма вероятност обичайната употреба на ибупрофен да доведе до клинично значим ефект (вж. точка 5.1).
- Сърдечни гликозиди: НСПВС може да изострят сърдечната недостатъчност, да намалят скоростта на гломерулната филтрация и да повишат плазмените нива на гликозидите.
- Циклоспорин: повишен риск от невротоксичност.
- Кортикостероиди: повишен риск от стомашно-чревни язви или кръвоизливи (вж. точка 4.4).
- Диуретици: понижен диуретичен ефект. Диуретиците могат да повишат риска от нефротоксичност на НСПВС.
- Литий: понижено елиминиране на литий.
- Метотрексат: понижено елиминиране на метотрексат.
- Мифепристон: НСПВС не бива да се използва 8-12 дни след прилагането на мифепристон, тъй като НСПВС могат да понижат ефекта на мифепристон.
- Хинолонови антибиотици: експерименталните данни с животни сочат, че НСПВС могат да повишат риска от конвулсии причинени от хинолонови антибиотици. Има вероятност пациентите, които приемат НСПВС и хинолони да са с повишен риск от получаване на конвулсии.
- Такролимус: възможен е повишен риск от нефротоксичност, когато НСПВС се приемат заедно с такролимус.



- Зидовудин: повишен риск от хематологична токсичност при съвместна употреба на НСПВС със зидовудин. Съществуват доказателства за повишен риск от хемартрози и хематоми при HIV (+) хемофилици, които получават комбинирано лечение със зидовудин и ибупрофен.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма опит с употребата на този продукт от хора по време на бременност.

Парацетамол

Значително количество данни при бременни жени не показват нито малформативна, нито фето/неонатална токсичност. Резултатите от епидемиологичните проучвания върху неврологичното развитие на деца с експозиция на парацетамол *in utero* са неубедителни. Ако е необходимо от клинична гледна точка, парацетамол може да се прилага по време на бременност, но трябва да се използва най-ниската ефективна доза за възможно най-кратко време и с възможно най-ниската честота.

Ибупрофен

Инхибирането синтеза на простагландин може да повлияе негативно на бременността и/или на развитието на ембриона/фетуса. Данните от епидемиологичните проучвания сочат повишен риск от спонтанен аборт и от сърдечни малформации и гастросхизис след употребата на инхибитор на простагландиновата синтеза в ранна бременност. Абсолютният риск от сърдечносъдови малформации се е повишил от под 1% до приблизително 1,5%. Счита се, че рискът се повишава заедно с дозата и продължителността на терапията. При животните е показано, че прилагането на инхибитори на простагландиновата синтеза води до повишена загуба на плода преди и след имплантацията и на ембрио-фетална смъртност. В допълнение към това има данни за повишена честота на различни малформации, включително сърдечносъдови такива, при животни получаващи инхибитори на простагландиновата синтеза в периода на органогенезата. От 20-та седмица на бременността нататък, употребата на ибупрофен може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му.

По време на първия и втория триместър от бременността не бива да се дава ибупрофен, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако ибупрофен се използва от жена, която прави опити да забременее или от бременна в първия или във втория триместър, дозата трябва да бъде възможно най-ниска и продължителността на лечението да е възможно най-кратка. След експозиция на ибупрофен в продължение на няколко дни от 20-та гестационна седмица нататък трябва да се обмисли антенатално проследяване за олигохидрамнион. Ибупрофен трябва да се преустанови, ако се установи олигохидрамнион.

По време на третия триместър от бременността, всички инхибитори на простагландиновата синтеза могат да изложат фетуса на:

- кардиопулмонална токсичност (с преждевременно затваряне на дуктус артериозус и пулмонална хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

Майката и новороденото в края на бременността на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антиагрегантен ефект, който може да се прояви дори при ниски дози;
- намаляване на маточните контракции, довеждайки до забавено или удължено раждане.

Вследствие на това, ибупрофен е противопоказан по време на третия триместър от бременността (вж. точка 4.3 и 5.3).

Следователно използването на този лекарствен продукт в първите шест месеца на бременността по възможност трябва да се избягва и е противопоказан в последните три месеца от бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене:

Ибупрофен и неговите метаболити могат да преминат в кърмата в много малки количества (по-малко от майчината доза). Не са известни вредни ефекти върху новороденото.



Парацетамол се отделя в кърмата, но не в клинично значимо количество. Според наличните публикувани данни, не е противопоказан при кърмене. Следователно, няма нужда кърменето да се прекъсва при краткосрочно лечение с препоръчителната доза на този лекарствен продукт.

Фертилитет:

Виж точка 4.4 относно фертилитета при жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани ефекти като световъртеж, сънливост, умора и зрителни нарушения са възможни след приема на НСПВС. Ако пациентите са засегнати, те не бива да шофират или да работят с машини.

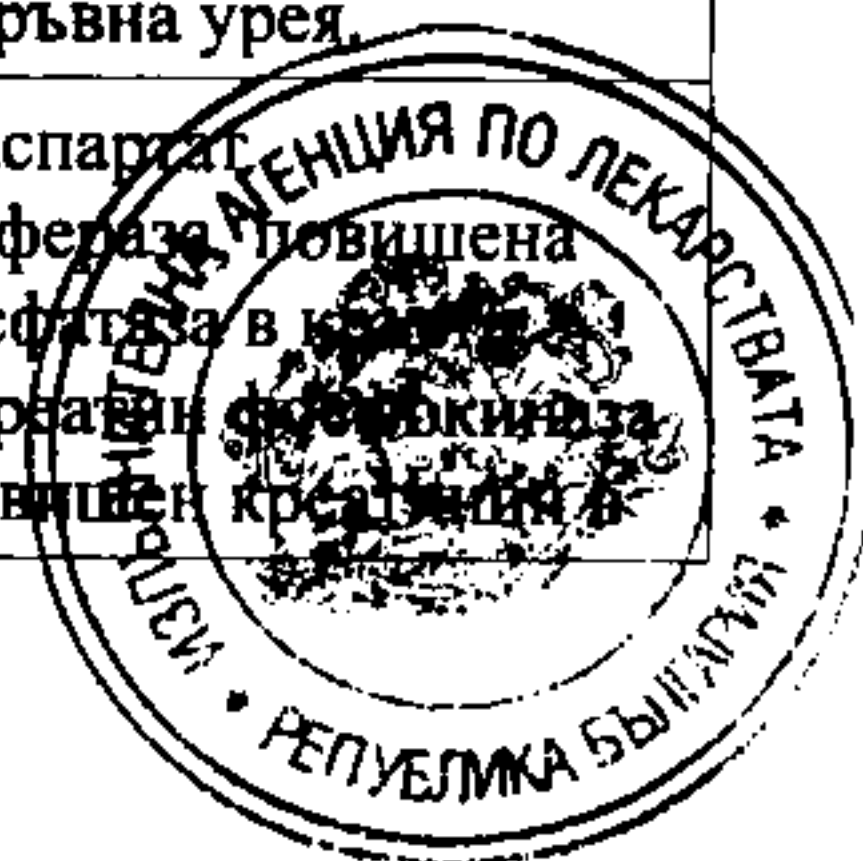
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу в табличен вид по система орган-клас и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Клас на системата/орган	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и на лимфната система	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Хематопоеични нарушения ¹
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност с уртикария и пруритус ²
	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Тежки реакции на свръхчувствителност. Симптомите могат да включват подуване на лицето, езика и гърлото, диспнея, тахикардия, хипотензия (анафилаксия, ангиоедема или тежък шок) ²
Нарушения на метаболизма и храненето	Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)	Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина ¹⁰
Психиатрични нарушения	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Объркване, депресия и халюцинации.
Нарушения на нервната система	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$)	Главоболие и световъртеж
	Редки	Парестезия
	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Асептичен менингит, оптичен неврит и сънливост
Нарушения на очите	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Зрителни нарушения
Нарушения на ушите и лабиринта	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Тинитус и вертиго
Сърдечни нарушения	Чести	Оток
	Много редки ($\leq 1/10\,000$)	Сърдечна недостатъчност
	Неизвестна честота	синдром на Кожима
Съдови нарушения	Много редки	Хипертония ⁴



Дихателни, торакални и медиастинлни нарушения	Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Реактивност на дихателния тракт, включително: астма, обостряне на астма, бронхоспазм и диспнея ²
Стомашно-чревни нарушения	Чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)	Стомашни болки, повръщане, диария, диспепсия, гадене и коремен дискомфорт ⁵
	Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $\leq 1/100$)	Пептична язва, стомашно-чревна перфорация или стомашно-чревен кръвоизлив, мелена, хематемезис ⁶ , афти, обостряне на язвен колит и заболяване на Крон ⁷ , гастрит, панкреатит, газове и запек
Хепато-билиарни нарушения	Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Абнормна чернодробна функция, хепатит и жълтеница ⁸
Кожни и подкожно-тъканни нарушения	Чести	Хиперхидроза
	Нечести	Различни кожни обриви ²
	Много редки	Тежки кожни нежелани реакции (SCAR) (включително еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза), пурпура
	Неизвестна честота	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS синдром) Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), реакции на фоточувствителност
Бъбречни и уринарни нарушения	Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Различни форми на нефротоксичност, включително интерстициален нефрит, нефротичен синдром и остра и хронична бъбречна недостатъчност ⁹
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение	Много редки ($\leq 1/10\ 000$)	Умора и неразположение
Изследвания	Чести ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$)	Повишена аланин аминотрансфераза, повишена гама-глутамилтрансфераза и абнормни чернодробни тестове с парацетамол. Повишено количество креатинин в кръвта и повишена кръвна урея.
	Нечести ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$)	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена креатинин в кръвта, повишен креатинин в урината



		кръвта, понижено количество хемоглобин и повишен брой тромбоцити.
--	--	---

Описание на избрани нежелани реакции

¹ Примерите включват агранулоцитоза, анемия, апластична анемия, хемолитична анемия, левкопения, неутропения, панцитопения и тромбоцитопения.

Първите признаци са температура, болки в гърлото, повърхностни афти, симптоми подобни на грип, силна умора, необяснимо кървене и насиняване, и кървене от носа.

² Докладвани са реакции на свръхчувствителност. Те могат да включват (а) неспецифични алергични реакции и анафилаксия, (б) активност на дихателните пътища, напр. астма, агресивна астма, бронхоспазм или диспнея, или (в) различни кожни реакции, напр. пруритус, уртикария, ангиоедема и по-рядко, ексфолиативни и булозни дерматози (включително епидермална некролиза и еритема мултиформе).

³ Патогеничният механизъм на лекарствено предизвикания асептичен менингит не е напълно разбран. Наличните данни за асептичния менингит, свързан с НСПВС, сочат към реакция на свръхчувствителност (поради времевите взаимоотношения с лекарствения прием и изчезването на симптомите след прекъсването на лекарствата). Трябва да се отбележи, че има единични случаи на асептичен менингит при пациенти със съществуващи автоимунни нарушения (като системен лупус еритематозус и смесена съединителнотъканна болест) по време на лечение с ибупрофен, включващ следните наблюдавани симптоми: скован врат, главоболие, гадене, повръщане, температура или дезориентация (вж. точка 4.4).

⁴ Клиничните проучвания сочат, че употребата на ибупрофен, особено във високи дози (2400 mg/ден) може да е свързана с леко повишаване на риска от артериални тромбозни инциденти (например миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4.).

⁵ Най-често наблюдаваните нежелани реакции са стомашно-чревни.

⁶ Понякога фатален, особено за пациенти в старческа възраст.

⁷ Вж точка 4.4.

⁸ При свръхдозирание, парацетамол може да причини остра чернодробна недостатъчност, чернодробна недостатъчност, чернодробна некроза и нараняване на черния дроб (вж. точка 4.9).

⁹ Особено при дългосрочна употреба, проявена с повишена серумна урея и оток. Включва също папиларна некроза.

¹⁰ Метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина

Случаи на метаболитна ацидоза с голяма анионна празнина, дължаща се на пироглутаминова ацидоза, са наблюдавани при пациенти с рискови фактори, използващи парацетамол (вж. точка 4.4). При тези пациенти е възможно да възникне пироглутаминова ацидоза вследствие на ниски нива на глутатион.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ 8, 1308 София. Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Парацетамол

Възможни са чернодробни увреждания при възрастни, приели 10 g (равностойно на 20 таблетки) или повече парацетамол. Приемът на 5 g (равностойно на 10 таблетки) или повече парацетамол може да доведе до чернодробно увреждане, ако пациентът има един или повече от рисковите фактори, изброени по-долу:

а) е на продължително лечение с карбамазепин, фенobarбитон, фенитоин, примидон, рифампицин, жълт кантарион или други лекарства, които индуцират чернодробни ензими.

б) редовно консумира алкохол над препоръчителното количество.

в) е възможно да има изчерпан глутатион, напр. хранителни разстройства, кистична фиброза, инфекция с HIV, гладуване, кахексия.

Симптоми

Симптомите на предозиране с парацетамол в първите 24 часа включват пребледняване, гадене, повръщане, анорексия и коремни болки. Признаците на чернодробно увреждане могат да се проявят 12 до 48 часа след поглъщането, като чернодробните тестове стават абнормни. Може да се появят аномалии на глюкозния метаболизъм и метаболитната ацидоза. При тежко отравяне, чернодробната недостатъчност може да прогресира до енцефалопатия, кръвоизливи, хипогликемия, мозъчен оток и смърт. Може да се развие, дори в отсъствието на тежки чернодробни увреждания, остра бъбречна недостатъчност с остра тубулна некроза. Насочващи към тази диагноза са болки в слабините, хематурия и протеинурия. Докладвани са сърдечни аритмии и панкреатит.

Лечение

Важно е да се осигури незабавно лечение за овладяване на свръхдоза с парацетамол. Въпреки отсъствието на значителни ранни симптоми, пациентите трябва да се насочат спешно към болница за незабавно медицинско изследване. Симптомите могат да са ограничени до гадене или повръщане и може да не отразят сериозността на предозирането, или риска от увреждане на органите. Лечението трябва да се извърши съгласно установените терапевтични препоръки.

Може да се обмисли прилагане на активен въглен, ако свръхдозата е била взета в рамките на 1 час. След четвъртия час от поглъщането трябва да се измери плазмената концентрация на парацетамол (по-ранните концентрации са ненадеждни).

Лечението с N-ацетилцистеин може да се използва до 24 часа след поглъщане на парацетамол, обаче максималният защитен ефект се постига до 8 часа след поглъщане. След този период ефективността на лечението рязко спада.

При нужда може да се приложи венозен N-ацетилцистеин на пациента, според препоръките за приложението му. Ако повръщането не представлява проблем, перорален метионин може да е подходящ заместител за отдалечени райони извън болницата.

Пациентите приети със сериозна чернодробна дисфункция 24 часа след поглъщане, трябва да потърсят лекарски съвет от специалист-токсиколог и да получат помощ според установените стандарти.

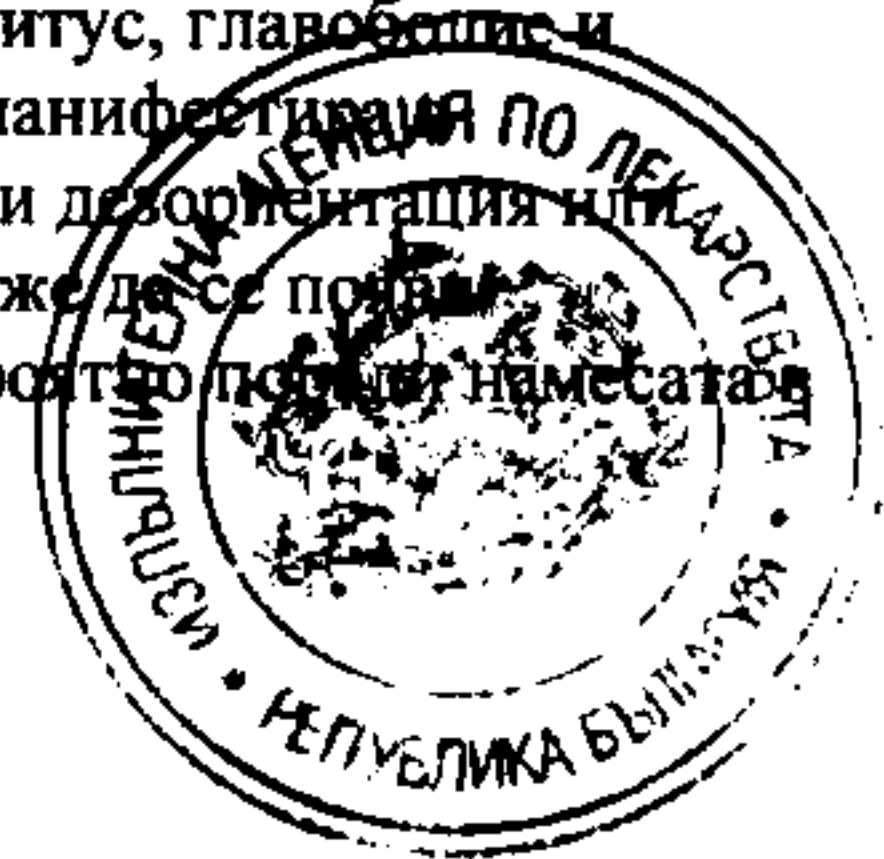
Ибупрофен

При деца поглъщането на повече от 400 mg/kg ибупрофен може да предизвика симптоми. При възрастни зависимостта доза-ефект е по-неясна.

Полуживотът при свръхдоза е 1,5-3 часа.

Симптоми

Повечето пациенти, които са погълнали клинично значими количества НСПВС получават: гадене, повръщане, епигастрална болка или по-рядко диария. Възможни са също тинитус, главоболие и стомашно-чревен кръвоизлив. При по-сериозни отравяния, токсичността се манифестира в централната нервна система и се проявява като сънливост, понякога възбуда и дезориентация или кома. Случва се пациенти да получат конвулсии. При сериозни отравяния може да се появи метаболитна ацидоза и протромбиновото време / IRN може да се удължи, вероятно поради намесата на



действията на циркулиращите съсирващи фактори. Могат да се получат остра бъбречна недостатъчност и чернодробни увреждания в случай на съвпадение с дехидратация. При астматиците е възможно астмата да се изостри.

Лечение

Лечението трябва да бъде симптоматично и подпомагащо, и да включва поддръжката на свободни дихателни пътища и следене на сърдечните и жизнените показатели до стабилизиране. Да се обмисли перорално приложение на активен въглен, ако пациентът получи помощ в рамките на 1 час от поглъщането на потенциално токсично количество. Ако конвулсиите станат чести или продължителни, трябва да бъдат лекувани венозно с диазепам или лоразепам. Да се дават бронходилатори при астма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Мускулно-скелетна система, противовъзпалителни и противоревматични продукти, нестероиди, производни на пропионовата киселина. Ибупрофен комбинации.

АТС код: M01AE51

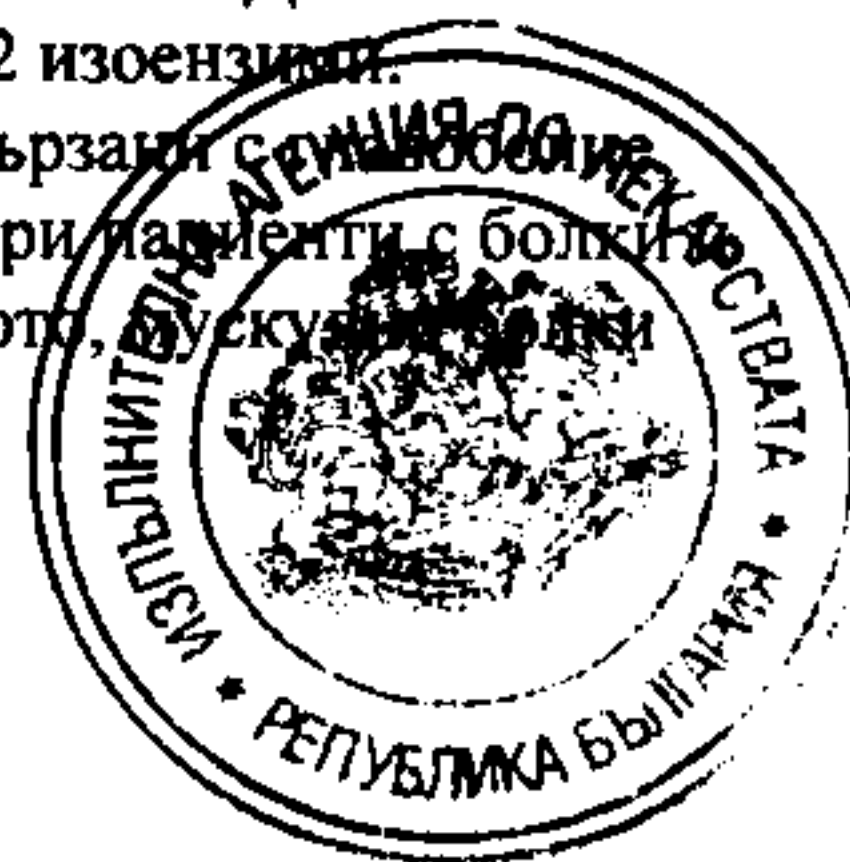
Фармакологичните действия на ибупрофен и парацетамол се различават по мястото и начина си на действие. Начините на действие са допълващи се и синергични, което води до по-добра антиноцицепция и антихипертермия от самостоятелно приложените лекарства.

Ибупрофен е НСПВС, който е демонстрирал ефикасността си в обичайните опитни модели на възпаление при животни чрез инхибиране на простагландиновата синтеза. Простагландините правят чувствителни ноцицептивните аферентни нервни окончания към медиатори като брадикинин. Следователно, ибупрофен предизвиква аналгетичен ефект чрез периферно инхибиране на циклоксигеназа-2 (COX-2) изоензимите с последващо намаляване на чувствителността на ноцицептивните нервни окончания. Известно е също така, че ибупрофен инхибира индуцираната левкоцитна миграция към възпалени зони. Ибупрофен има отчетливо действие на ниво гръбначен мозък, което частично се дължи на COX инхибирането. Антипиретичното действие на ибупрофен се дължи на централното инхибиране на простагландини в хипоталамуса. Ибупрофен обратимо инхибира агрегацията на тромбоцитите. При хора ибупрофен намалява болките, отока и температурата възникнали вследствие на възпалението.

Данните от изследванията сочат, че при съвместна употреба ибупрофен може да инхибира ефектите на ниски дози ацетилсалицилова киселина върху тромбоцитната агрегация. В едно проучване, в което е била приложена единична доза ибупрофен 400 mg в рамките на 8 часа преди или до 30 минути след ацетилсалицилова киселина (81 mg) с незабавно освобождаване се отчита намален ефект на ацетилсалициловата киселина върху образуването на тромбоксан или върху агрегацията на тромбоцитите. Ограниченията на тези данни обаче, както и несигурностите относно пренасянето на *ex vivo* получени данни върху клиничната практика сочат, че не може да се стигне до сигурно заключение относно редовната употреба на ибупрофен и че не се счита за вероятно нередовното ползване на ибупрофен да има клинично значим ефект (вж. точка 4.5).

Точният механизъм на действие на парацетамол все още не е напълно изяснен, има обаче значително количество данни подкрепящи хипотезата за централен антиноцицептивен ефект. Различни биохимични проучвания насочват към инхибиране на централната COX-2 дейност. Парацетамол може също така да стимулира действието на десцендентните 5-хидрокситриптами (серотонин) пътища, които инхибират пренасянето на ноцицептивни сигнали в гръбначния мозък. Данните показват, че парацетамолът е много слаб инхибитор на периферните COX-1 и 2 изоензими.

Клиничната ефикасност на ибупрофен и парацетамол е доказана при болки, свързани с остеоартрит, зъбобол и дисменорея, и при температура. Също така е видима ефикасността при пациенти с болки, температура, свързани с настинки и грип, и болкови модели като болки в гърлото, мускулни болки или нараняване на меките тъкани и болки в гърба.



Този продукт е особено подходящ за болка, която не е отминала при употребата на ибупрофен 400 mg или парацетамол 1000 mg самостоятелно и има по-бърз болкоуспокояващ ефект от ибупрофен.

Направени са рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания с комбинацията ибупрофен/парацетамол, като е използван острият модел на болка при следоперативни болки в зъбите. Изследванията показват, че:

- Комбинацията ибупрофен/парацетамол осигурява по-ефикасно болкоуспокояване от парацетамол 1000 mg ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 mg ($p < 0,5$); резултатите са клинично и статистически значими.
- Продължителността на аналгезията е сравнително по-дълга при комбинацията ибупрофен/парацетамол (8,4 часа) в сравнение с парацетамол 500 mg (4 часа, $p < 0,0001$) или 1000 mg (5,2 часа, $p < 0,0001$).
- Глобалната оценка на проучваната комбинация ибупрофен/парацетамол от субектите показва високи степени на удовлетворение, като 88% оценяват продукта като „добър“, „много добър“ или „отличен“ за постигане на обезболяване. Фиксираният комбиниран продукт се представя значително по-добре от ибупрофен 200 mg, парацетамол 500 mg и 1000 mg ($p < 0,001$ при всички случаи).

Дозата от една таблетка от комбинацията ибупрофен/парацетамол осигурява по-ефективно обезболяване от комбинацията парацетамол 1000 mg / кодеин фосфат 30 mg ($p = 0,0001$) и е показано, че не е по-слаб от комбинацията между ибупрофен 400 mg / кодеин фосфат 25,6 mg.

Фиксираната комбинация ибупрофен/парацетамол има бързо начало на действие, като „потвърдено осезаемо обезболяване“ се постига средно след 15,6 минути (доза от 1 таблетка) или 18,3 минути (доза от 2 таблетки), което е по-бързо от ибупрофен 200 mg (30,1 минути, $p < 0,001$), ибупрофен 400 mg (23,8 минути, $p = 0,0001$) и парацетамол 500 mg (23,7 минути, $p = 0,0001$). „Значително обезболяване“ от фиксираната комбинация ибупрофен/парацетамол се постига средно след 39,3 минути (доза от 1 таблетка) или 44,6 минути (доза от 2 таблетки), което е значително по-бързо от това на ибупрофен 200 mg (80,0 минути, $p < 0,0001$), ибупрофен 400 mg (70,5 минути, $p = 0,0001$), парацетамол 500 mg (50,4 минути, $p = 0,001$) и парацетамол 1000 mg (45,6 минути, $p < 0,05$).

С комбинацията са извършени и други рандомизирани, двойно слепи, плацебо контролирани проучвания, използвайки острия болков модел на следоперативни болки в зъбите. Проучванията показват, че:

- Комбинацията ибупрофен/парацетамол доставя по-ефикасно болкоуспокояване от парацетамол 1000 mg ($p < 0,0001$) и ибупрофен 400 mg ($p < 0,5$).
- Продължителността на аналгезията е сравнително по-дълга при тази комбинация ибупрофен/парацетамол (9,1 часа) в сравнение с парацетамол 500 mg (4 часа) или 1000 mg (5,2 часа).
- Глобалната оценка на проучваната комбинация ибупрофен/парацетамол от субектите показва високи степени на удовлетворение, като 93,2% оценяват продукта като „добър“, „много добър“ или „отличен“ за постигане на обезболяване. Фиксираният комбиниран продукт се представя значително по-добре от парацетамол 1 000 mg ($p < 0,001$ при всички случаи).

С комбинацията ибупрофен/парацетамол е извършено още едно рандомизирано, двойно-сляпо, контролирано клинично проучване за лечение на хронични болки в коленете. Проучването показва, че:

- Комбинацията ибупрофен/парацетамол осигурява по-ефективно обезболяване от парацетамол 1000 mg за краткосрочно лечение ($p < 0,01$) и дългосрочно лечение ($p < 0,01$).
- Глобалната оценка на проучваната комбинация ибупрофен/парацетамол от субектите показва високи степени на удовлетворение, като 60,2% оценяват продукта като „добър“ или „отличен“ за дългосрочно лечение на болки в коленете. Продуктът се представя значително по-добре от парацетамол 1000 mg ($p < 0,001$).



Тази комбинация ибупрофен/парацетамол предлага по-ефективно обезболяване от комбинацията между парацетамол 1 000 mg / кодеин фосфат 30 mg ($p < 0,0001$) и комбинацията от ибупрофен 400 mg / кодеин фосфат 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Ибупрофен се резорбира добре в стомашно-чревния тракт и се свързва в значителна степен с плазмените белтъци. Ибупрофен се разтваря в синовиалната течност. Плазмените нива на ибупрофен от този продукт са засечени от 5-тата минута, като пикът на плазмените концентрации се постига до 1-2 часа след поглъщане на гладно. Когато този продукт се взема с храна, пиковите на плазмените нива на ибупрофен са по-ниски и забавени средно с 25 минути, но общата степен на резорбция е еквивалентна.

Биотрансформация

Ибупрофенът се метаболизира в черния дроб до два основни метаболита с първична екскреция чрез бъбреците, било като самостоятелни съединения, било като конюгати, заедно с незначително количество непроменен ибупрофен. Бъбречната екскреция е бърза и пълна. Елиминационният полуживот е приблизително 2 часа.

В ограничени проучвания ибупрофен се появява в кърмата в много ниски концентрации.

Няма значими разлики във фармакокинетичния профил на ибупрофен при пациенти в старческа възраст.

Парацетамолът се резорбира добре в стомашно-чревния тракт. Свързването с плазмените протеини е незначително при обичайните терапевтични концентрации, въпреки че това е дозозависимо. Плазмените нива на парацетамол от този продукт са засечени на 5-тата минута, с връх на плазмените концентрации 0,5-0,67 часа след прием на гладно. Когато този продукт се взема с храна, пиковите на

плазмените нива на парацетамол са по-ниски и забавени средно с 55 минути, но общата степен на резорбция е еквивалентна.

Парацетамолът се метаболизира в черния дроб и се отделя в урината основно като глюкурониди и сулфатни конюгати, като около 10% са глутатионни съединения. По-малко от 5% се отделя като непроменен парацетамол. Елиминационният полуживот е приблизително 3 часа.

Малък хидроксилиран метаболит, който обикновено се произвежда в много малки количества от оксидази със смесена функция в черния дроб и се неутрализира чрез образуване на съединение с чернодробния глутатион, може да се натрупа вследствие на свръхдоза с парацетамол и да причини чернодробни увреждания.

Няма значителни разлики във фармакокинетичния профил на парацетамол при пациенти в старческа възраст.

Бионаличността и фармакокинетичните профили на ибупрофен и парацетамол, налични в този продукт, не се изменят при прием на еднократна или многократна доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Профилите за токсикологична безопасност на ибупрофен и парацетамол са установени от животински проучвания, и при продължителния клиничен опит с прилагане на продукта при хора. Няма нови предклинични данни от значение за лекаря, който изписва продукта, който да бъдат вече представените в Кратката характеристика на продукта.



За парацетамол

Липсват конвенционални проучвания, използващи приетите понастоящем стандарти за оценка на репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Помощни вещества:

хидроксипропилцелулоза
кроскармелоза натрий
микрокристална целулоза
силициев диоксид колоиден безводен
стеаринова киселина
магнезиев стеарат

Филмово покритие:

макрогол поливинилов алкохол присаден съполимер
талк
седефен пигмент на слюда
глицеролов монокаприлокапрат
поливинилов алкохол
титанов диоксид
железен оксид черен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 филмирани таблетки в блистер от PVC/PVDC алуминиево фолио. По 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД



ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20220100

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.03.2022

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2025

